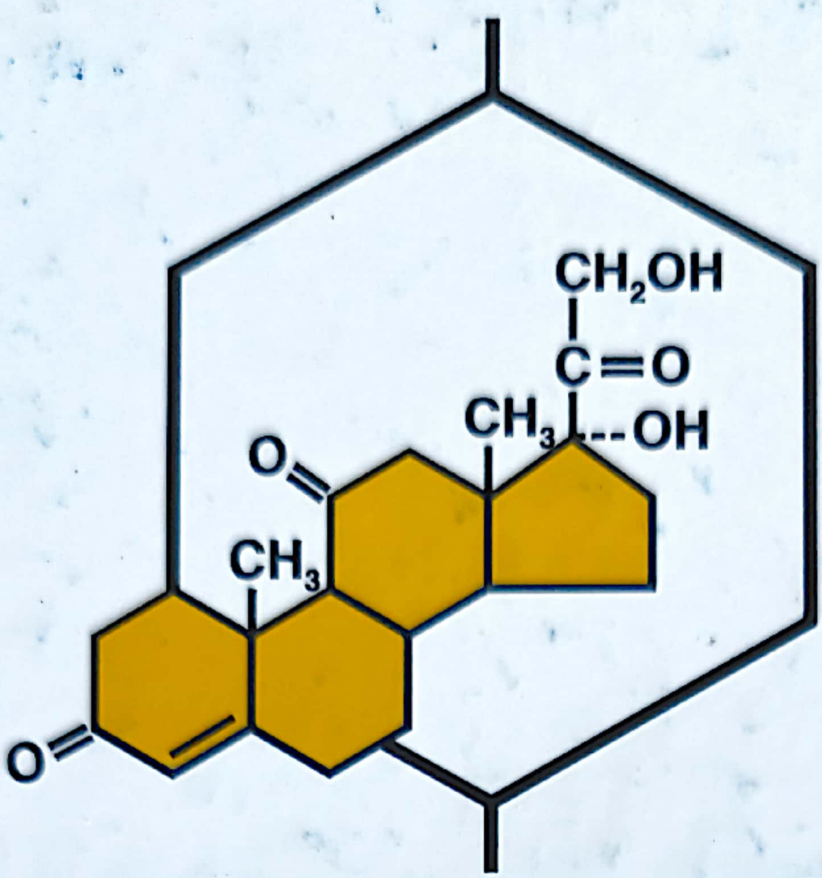


corticoterapia în practica medicală

615.7
Terapeutica

CORTICOTERAPIA
ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA în practica medicală / Andrei Nanu (coord.)
ISBN 973-9397-73-5
© 2003 – Editura Medicală AMALTEA
***adresa**: CP 9-8 Bucureşti*
***internet**: www.amaltea.ro / **email**: office@amaltea.ro*

Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate coordonatorului şi autorilor lucrării.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea scrisă a coordonatorului şi autorilor lucrării.

Scanned with OKEN Scanner

autori

1. Prof. Dr. Ion **Bălănescu**
   Institutul Oncologic „Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti
2. Prof. Dr. Romeo **Călăraşu**
   Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti
3. Prof. Dr. Benone **Cârstocea**
   Clinica de Oftalmologie, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti
4. Prof. Dr. Alexandru **Ciocâlteu**
   Clinica de Nefrologie şi Hemodializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti
5. Prof. Dr. A. V. **Ciurea**
   Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti
6. Prof. Dr. Dan **Forsea**
   Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina, Bucureşti
7. Prof. Dr. Nicolae **Ghilezan**
   Membru corespondent al Academiei Române
   Institutul Oncologic „ Prof. I. Chiricuţă", Cluj-Napoca
8. Prof. Dr. Nicolae **Guţulescu**
   Institutul Oncologic „ Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti
9. Prof. Dr. Hortensia **Ioniţă**
   Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Municipal, Timişoara
10. Prof. Dr. Florea **Iordăchescu**
    Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

11. Prof. Dr. Şerban **Marinescu**
Clinica de ATI, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti

12. Prof. Dr. Ioan **Nedelcu**
Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti

13. Prof. Dr. Ljubomir **Petrov**
Clinica de Hematologie, Institutul Oncologic „ Prof. I. Chiricuţă", Cluj-Napoca

14. Prof. Dr. Constantin **Popa**
Membru corespondent al Academiei Române
Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti

15. Prof. Dr. Eugen **Popescu**
Clinica Reumatologie şi Medicină Internă, Spitalul Clinic „Sf. Maria", Bucureşti

16. Prof. Dr. Irinel **Popescu**
Clinica de Chirurgie Generală II, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

17. Prof. Dr. Jeana Rodica **Radu**
Catedra de Alergologie UMF „Carol Davila", Bucureşti

18. Dr. Mihaela **Simescu**
Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti

19. Prof. Dr. Ionel **Sinescu**
Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

20. Prof. Dr. Ioan Paul **Stoicescu**
Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti

21. Conf. Dr. Adrian **Streinu-Cercel**
Institutul de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş", Bucureşti

22. Prof. Dr. Dan **Tulbure**
Centrul de Anestezie şi Terapie Intensivă, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

23. Conf. Dr. Coriolan **Ulmeanu**
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu", Bucureşti

24. Acad. Victor **Voicu**
Catedra de Toxicologie şi Farmacologie Clinică UMF „Carol Davila", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

colaboratori

1. Dr. Daniela **Alexandrescu** – *Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti*
2. Dr. Elena **Balmeş** – *Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti*
3. Dr. Dumitru **Bejan** – *Secţia de ATI, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti*
4. Dr. Dumitru **Ceamitru** – *Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti*
5. Dr. Daniela **Ciortea** – *Clinica de Nefrologie şi Hemodializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti*
6. Dr. V. **Ciubotaru** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
7. Dr. Jean **Ciurea** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
8. Dr. Gabriela **Dospra** – *CMDT „Dr. Grozovici", Bucureşti*
9. Dr. Mădălina **Drăgănescu** – *Institutul Oncologic „Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti*
10. Dr. Dorina **Enescu** – *Centrul de Anestezie şi Terapie Intensivă, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti*
11. Dr. Alexandru **Eniu** – *Institutul Oncologic „Prof. I. Chiricuţă", Cluj-Napoca*
12. Dr. Mădălina **Georgescu** – *Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională ORL „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti*
13. Dr. Ioana **Grinţescu** – *Secţia de Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgenţă, Bucureşti*
14. Dr. Ileana **Hica** – *Institutul Oncologic „Prof. I. Chiricuţă", Cluj-Napoca*
15. Dr. Dan **Hortopan** – *Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti*
16. Dr. Gabriela **Ionescu** – *Policlinica Vitan, Bucureşti*
17. Dr. Gabriel Radu **Ionescu** – *Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti*
18. Conf. Dr. Ruxandra **Ionescu** – *Clinica Reumatologie şi Medicină Internă, Spitalul Clinic „Sf. Maria", Bucureşti*
19. Dr. George **Lugoji** – *Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti*
20. Prof. Dr. Mircea **Maiorescu** – *Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti*

Scanned with OKEN Scanner

21. Dr. Penelopa **Marinescu** – *Secţia de ATI, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti*
22. Dr. Delia **Marta** – *Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti*
23. Dr. Maria **Mănescu** – *Clinica de Nefrologie şi Hemodializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti*
24. Dr. Mihaela **Mihu** – *Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti*
25. Dr. D. **Mircea** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
26. Dr. Ingrith **Miron** – *Clinica a IV-a Pediatrie, Secţia de Onco-hematologie, Spitalul Clinic „Sf. Maria", Iaşi*
27. Dr. Andrei **Mureşan** – *Secţia de Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgenţă, Bucureşti*
28. Dr. Ştefania **Neamţu** – *Institutul Oncologic „Prof. I. Chiricuţă", Cluj-Napoca*
29. Dr. Mihaela **Negrilă** – *Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională ORL „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti*
30. Dr. Irina **Ogrezeanu** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
31. Şef de lucrări Dr. Cătălin **Popescu** – *Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina, Bucureşti*
32. Dr. Daniela **Rădulescu** – *Clinica de Nefrologie şi Hemodializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti*
33. Dr. Lilica **Roşu** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
34. Dr. Cristian **Scurtu** – *Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti*
35. Dr. Doiniţa **Sfrijan** – *Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti*
36. Dr. Dana **Stănculeanu** – *Institutul Oncologic „Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti*
37. Dr. Irina **Strâmbu** – *Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti*
38. Dr. Daniela **Şelaru** – *Clinica de Oftalmologie, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti*
39. Dr. Mădălina **Şerban** – *Clinica de Oftalmologie, Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti*
40. Dr. Mariana **Ştefan** – *Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Marie Sklodowska Curie", Bucureşti*
41. Dr. Ligia **Tătăranu** – *Clinica I de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti*
42. Dr. Dorina **Ticu** – *Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti*
43. Dr. Sorin **Tuţă** – *Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti*
44. Dr. Horia **Ursu** – *Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti*

Scanned with OKEN Scanner

cuvânt înainte

Lucrarea reprezintă o sinteză a utilizării corticoterapiei în practica medicală, structurată pe specialităţi medicale.

Volumul nu are un caracter descriptiv, ci mai degrabă unul ilustrativ, cu şansa ca cititorul să acceseze cu uşurinţă datele actuale ale practicii medicale la nivel mondial în acest domeniu.

Prezentarea pe specialităţi medicale a pornit de la interesul practic pe care aceasta îl implică, apărând astfel 17 domenii de aplicare. Suntem conştienţi de apariţia redundanţelor, care însă sunt poate chiar de dorit pentru a asigura prezentarea diferenţelor de interpretare din partea specialiştilor din diferite domenii medicale.

Utilizarea graficelor-sinteză ne-a permis economisirea de spaţiu şi, în acelaşi timp, orientări practice ce rezultă din conţinutul graficelor, nu numai din concluzii.

Modul de ilustrare tehnică sugerează elemente generale de orientare şi caracterul concis al unei problematici de mare complexitate care, indiferent de specialitate, include în ea întreaga practică medicală.

Contribuţia liderilor din domeniile medicale din România implicaţi în sistemul de învăţământ şi în elaborarea ghidurilor de practică a condus la realizarea acestui volum util medicului, indiferent de specialitate, acesta putându-se orienta mai uşor pe baza indexului.

Această lucrare este şi rezultatul a două ediţii anuale consecutive ale Simpozionului Naţional de Corticoterapie (2001, 2002) organizate de compania Pharmacia.

Cartea nu este un tratat, nu este nici o monografie, ci este o elaborare particulară a modului de aplicare a corticoterapiei în practica clinică.

Coordonatorul lucrării a depus toate eforturile şi credem că a reuşit, în mare parte, alcătuirea unei sinteze care să permită o înţelegere integrativă a aplicării corticoterapiei în practica medicală din orice specialitate. Fiind vorba de singura lucrare de acest tip publicată în România până în prezent, suntem receptivi la toate observaţiile cititorilor pentru ameliorările ce se impun.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

tabla de materii

corticoterapia în:

1	Farmacologie
2	Alergologie
3	Anestezie-Terapie Intensivă
4	Boli Infecțioase
5	Dermatologie
6	Endocrinologie
7	Hematologie
8	Nefrologie
9	Neurochirurgie
10	Neurologie
11	Oftalmologie
12	Oncologie
13	Oto-Rino-Laringologie
14	Pediatrie
15	Pneumologie
16	Reumatologie
17	Transplant

Scanned with OKEN Scanner

cuprins

1. **FARMACOLOGIE** *(Victor Voicu)* 15
   - Glucocorticoizii – între speranţe şi valoarea terapeutică dovedită *(Victor Voicu)*

2. **ALERGOLOGIE** *(Jeana Rodica Radu)* 45
   - Corticoterapia sistemică – indicaţii terapeutice în bolile alergice *(Jeana Rodica Radu)*

3. **ANESTEZIE – TERAPIE INTENSIVĂ** *(Dan Tulbure, Şerban Marinescu)* 66
   - Corticoterapia în patologia pulmonară la bolnavul critic *(Dan Tulbure)*
   - Corticoizii în sepsis, şocul anafilactic şi ca medicaţie antiemetică *(Penelopa Marinescu, Şerban Marinescu)*
   - Adaptarea corticoterapiei de lungă durată în perioada perioperatorie *(Dorina Enescu)*
   - Corticosteroizii în traumatismele cranio-cerebrale şi vertebro-medulare *(Ioana Grinţescu, Andrei Mureşan)*
   - Tratamentul cu corticosteroizi în neurochirurgie *(Dumitru Bejan)*

4. **BOLI INFECŢIOASE** *(Adrian Streinu-Cercel)* 120
   - Corticosteroizii în infecţiile severe: avantaje sau dezavantaje? *(Adrian Streinu-Cercel)*

5. **DERMATOLOGIE** *(Ioan Nedelcu, Dan Forsea)* 134
   - Corticoterapia în dermatologie – indicaţii şi scheme de tratament *(Ioan Nedelcu)*
   - Oportunităţi şi limite ale corticoterapiei în dermatologie *(Dan Forsea, Cătălin Popescu)*

6. **ENDOCRINOLOGIE** *(Mihaela Simescu)* 175
   - Terapia cu metilprednisolon *(pulse therapy)* în oftalmopatia Graves *(Mihaela Simescu)*
   - Terapia cu metilprednisolon *(pulse therapy)* în oftalmopatia Graves – Studiu clinic *(Mihaela Simescu, Horia Ursu, Elena Balmeş, Daniela Alexandrescu, Dan Hortopan, Dumitru Ceamitru)*

Scanned with OKEN Scanner

7. **HEMATOLOGIE *(Hortensia Ioniţă, Ljubomir Petrov)*** 186
- Corticoterapia în bolile hematologice maligne *(Hortensia Ioniţă)*
- Corticoterapia în bolile hematologice benigne *(Ljubomir Petrov)*

8. **NEFROLOGIE *(Alexandru Ciocâlteu)*** 234
- Corticoterapia în nefrologie *(Alexandru Ciocâlteu)*
- Corticoterapia în sepsis şi ARDS/MODS *(Maria Mănescu)*
- Corticoterapia în nefropatia lupică *(Daniela Rădulescu)*
- Corticoterapia în sindromul nefrotic *(Daniela Ciortea)*

9. **NEUROCHIRURGIE *(A. V. Ciurea)*** 280
- Utilizarea corticoterapiei în patologia neurochirurgicală *(A. V. Ciurea)*
- Patologia tumorală intracraniană şi intrarahidiană *(Irina Ogrezeanu, A. V. Ciurea, V. Ciubotaru)*
- Patologia parazitară intracraniană *(A. V. Ciurea, Ligia Tătăranu, D. Mircea)*
- Patologia infecţioasă intracraniană *(A. V. Ciurea, Ligia Tătăranu, D. Mircea)*
- Traumatologia cranio-cerebrală *(A. V. Ciurea, Jean Ciurea)*
- Traumatologia vertebro-medulară *(A. V. Ciurea, Jean Ciurea, D. Mircea)*
- Neuroterapie intensivă şi neuroanestezie *(Lilica Roşu, A. V. Ciurea)*

10. **NEUROLOGIE *(Constantin Popa)*** 311
- Folosirea glucocorticoizilor în afecţiunile sistemului nervos *(Constantin Popa)*
- Corticosteroizii în terapia sclerozei multiple *(Sorin Tuţă, Gabriela Dospra)*
- Tratamentul cu glucocorticoizi în miastenia gravis *(Gabriela Ionescu, Gabriel Radu Ionescu)*
- Corticoterapia în neuropatii *(George Lugoji)*

11. **OFTALMOLOGIE *(Benone Cârstocea)*** 350
- Glucocorticoizii în oftalmologie – valoare terapeutică şi strategii de utilizare raţională *(Benone Cârstocea, Daniela Şelaru, Mădălina Şerban)*

12. **ONCOLOGIE *(Nicolae Ghilezan, Nicolae Guţulescu, Ion Bălănescu)*** 381
- Efectele şi indicaţiile corticoterapiei în oncologie *(Nicolae Ghilezan)*
- Experienţa folosirii metilprednisolonului în tratamentul unor complicaţii secundare ale cancerului *(Ion Bălănescu, Dana Stănculeanu)*
- Rolul corticoterapiei în controlul efectelor secundare ale tratamentelor citotoxice *(Alexandru Eniu)*
- Rolul corticoterapiei ca medicaţie antiemetică – experienţa clinicii *(Nicolae Guţulescu, Mădălina Drăgănescu)*
- Corticoterapia în tratamentul paleativ al cancerului *(Ileana Hica)*
- Corticoterapia în patologia hemato-oncologică a copilului *(Ingrith Miron)*
- Corticoterapia în urgenţele oncopediatrice *(Ştefania Neamţu)*

Scanned with OKEN Scanner

13. **OTO-RINO-LARINGOLOGIE** *(Romeo Călăraşu)* 425
- Glucocorticoizii – valoare terapeutică şi strategii de utilizare raţională în ORL *(Romeo Călăraşu)*
- Terapia cortizonică în afecţiunile laringo-traheale şi faringo-esofagiene *(Mădălina Georgescu)*
- Indicaţiile corticoterapiei în otologie *(Mihaela Negrilă)*

14. **PEDIATRIE** *(Florea Iordăchescu, Coriolan Ulmeanu)* 438
- Metilprednisolonul în tratamentul purpurei trombocitopenice idiopatice *(Florea Iordăchescu, Mihaela Mihu, Cristian Scurtu, Doiniţa Sfrijan)*
- Locul corticoterapiei în tratamentul artritei reumatoide juvenile *(Mircea Maiorescu, Mariana Ştefan)*
- Glucocorticoizii în practica pediatrică de urgenţă *(Coriolan Ulmeanu)*

15. **PNEUMOLOGIE** *(Ioan Paul Stoicescu)* 464
- Corticosteroizii în astmul bronşic *(Ioan Paul Stoicescu)*
- Tratamentul cu corticosteroizi în bronhopneumopatia cronică obstructivă *(Irina Strâmbu)*
- Corticosteroizii în tratamentul pneumopatiilor interstiţiale difuze *(I. P. Stoicescu, Delia Marta)*

16. **REUMATOLOGIE** *(Eugen Popescu)* 496
- Glucocorticoizii în reumatologie *(Eugen Popescu)*
- Corticoterapia în lupusul eritematos sistemic *(Ruxandra Ionescu)*

17. **TRANSPLANT** *(Irinel Popescu, Ionel Sinescu)* 525
- Rolul şi locul corticoterapiei în imunosupresie în transplantul hepatic *(Irinel Popescu)*
- Glucocorticoizii în terapia transplantului renal *(Ionel Sinescu, Dorina Ticu)*

INDEX 540

Scanned with OKEN Scanner

contents

1. **PHARMACOLOGY *(Victor Voicu)*** 15
   - Glucocorticoids between hope and proven therapeutic value *(Victor Voicu)*

2. **ALLERGOLOGY *(Jeana Rodica Radu)*** 45
   - Systemic corticotherapy – therapeutic indications in allergic diseases *(Jeana Rodica Radu)*

3. **ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE** *(Dan Tulbure, Şerban Marinescu)* 66
   - Corticotherapy in the pulmonary pathology of critical patients *(Dan Tulbure)*
   - Corticoids in sepsis, anaphylactic shock; corticoids as antiemetic medication *(Penelopa Marinescu, Şerban Marinescu)*
   - Adjustment of long term corticotherapy in the perioperatory period *(Dorina Enescu)*
   - Corticosteroids in craniocerebral and vertebral-medullary traumas *(Ioana Grinţescu, Andrei Mureşan)*
   - Corticotherapy in brain surgery *(Dumitru Bejan)*

4. **INFECTIOUS DISEASES *(Adrian Streinu-Cercel)*** 120
   - Corticosteroids in severe infections: advantages or disadvantages? *(Adrian Streinu-Cercel)*

5. **DERMATOLOGY *(Ioan Nedelcu, Dan Forsea)*** 134
   - Corticotherapy in dermatology – indications and treatment outlines *(Ioan Nedelcu)*
   - Opportunities and boundaries of corticotherapy in dermatology *(Dan Forsea, Cătălin Popescu)*

6. **ENDOCRINOLOGY *(Mihaela Simescu)*** 175
   - Methylprednisolone therapy *(pulse therapy)* în Graves' ophthalmopathy *(Mihaela Simescu)*

Scanned with OKEN Scanner

– Methylprednisolone therapy *(pulse therapy)* în Graves' ophthalmopathy – Clinical study *(Mihaela Simescu, Horia Ursu, Elena Balmeş, Daniela Alexandrescu, Dan Hortopan, Dumitru Ceamitru)*

7. **HEMATOLOGY *(Hortensia Ioniţă, Ljubomir Petrov)*** 186
– Corticotherapy in malignant hematological diseases *(Hortensia Ioniţă)*
– Corticotherapy in non-malignant hematological diseases *(Ljubomir Petrov)*

8. **NEPHROLOGY *(Alexandru Ciocâlteu)*** 234
– Corticotherapy in nephrology *(Alexandru Ciocâlteu)*
– Corticotherapy in sepsis and ARDS/MODS *(Maria Mănescu)*
– Corticotherapy in lupus nephropathy *(Daniela Rădulescu)*
– Corticotherapy in nephrotic syndrome *(Daniela Ciortea)*

9. **NEUROSURGERY *(A. V. Ciurea)*** 280
– The use of corticotherapy in neurosurgical pathology *(A. V. Ciurea)*
– Intracranial and intrarachidian tumorous pathology *(Irina Ogrezeanu, A. V. Ciurea, V. Ciubotaru)*
– Intracranial parasitic pathology *(A. V. Ciurea, Ligia Tătăranu, D. Mircea)*
– Intracranial infectious pathology *(A. V. Ciurea, Ligia Tătăranu, D. Mircea)*
– Craniocerebral traumatology *(A. V. Ciurea, Jean Ciurea)*
– Vertebral-medullary traumatology *(A. V. Ciurea, Jean Ciurea, D. Mircea)*
– Intensive neurocare and neuroanaesthesia *(Lilica Roşu, A. V. Ciurea)*

10. **NEUROLOGY *(Constantin Popa)*** 311
– The use of glucocorticoids in neuro-system diseases *(Constantin Popa)*
– Corticosteroids in multiple sclerosis treatment *(Sorin Tuţă, Gabriela Dospra)*
– Glucocorticoids treatment in miastenia gravis *(Gabriela Ionescu, Gabriel Radu Ionescu)*
– Corticotherapy in neuropathies *(George Lugoji)*

11. **OPHTHALMOLOGY *(Benone Cârstocea)*** 350
– Glucocorticoids in ophthalmology – therapeutic value and rational use strategies *(Benone Cârstocea, Daniela Şelaru, Mădălina Şerban)*

12. **ONCOLOGY *(Nicolae Ghilezan, Nicolae Guţulescu, Ion Bălănescu)*** 381
– Corticotherapy: effects and indications in oncology *(Nicolae Ghilezan)*
– The experience of methylprednisolone use in the treatment of secondary complications of cancer *(Ion Bălănescu, Dana Stănculeanu)*
– The role of corticotherapy in secondary effects of cytotoxic treatments control *(Alexandru Eniu)*

Scanned with OKEN Scanner

– The role of corticotherapy as antiemetic medication – Clinic's experience *(Nicolae Guţulescu, Mădălina Drăgănescu)*
– Corticotherapy in the palliative treatment of cancer *(Ileana Hica)*
– Corticotherapy in the child's hemato-oncological pathology *(Ingrith Miron)*
– Corticotherapy in oncopediatric emergencies *(Ştefania Neamţu)*

13. ENT *(Romeo Călăraşu)* **425**
– Glucocorticoids – therapeutic value and rational use strategies in ENT *(Romeo Călăraşu)*
– Cortisone therapy in laryngotracheal and pharyngoesophageal diseases *(Mădălina Georgescu)*
– Indications of corticotherapy in otology *(Mihaela Negrilă)*

14. PEDIATRICS *(Florea Iordăchescu, Coriolan Ulmeanu)* **438**
– Methylprednisolone in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura *(Florea Iordăchescu, Mihaela Mihu, Cristian Scurtu, Doiniţa Sfrijan)*
– The place of corticotherapy in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis *(Mircea Maiorescu, Mariana Ştefan)*
– Glucocorticoids in emergency pediatric practice *(Coriolan Ulmeanu)*

15. PNEUMOLOGY *(Ioan Paul Stoicescu)* **464**
– Corticosteroids in bronchitic asthma *(Ioan Paul Stoicescu)*
– Corticosteroids treatment in chronic obstructive bronchopneumopathy *(Irina Strâmbu)*
– Corticosteroids in diffuse interstitial pneumopathies *(I. P. Stoicescu, Delia Marta)*

16. RHEUMATOLOGY *(Eugen Popescu)* **496**
– Glucocorticoids in rheumatology *(Eugen Popescu)*
– Corticotherapy in systemic erythematosus lupus *(Ruxandra Ionescu)*

17. TRANSPLANT *(Irinel Popescu, Ionel Sinescu)* **525**
– The role and place of corticotherapy in immunosuppression in hepatic transplant *(Irinel Popescu)*
– Glucocorticoids in renal transplant therapy *(Ionel Sinescu, Dorina Ticu)*

INDEX **540**

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

FARMACOLOGIE

COORDONATOR:
Acad. VICTOR VOICU

Glucocorticoizii – între speranţe şi valoarea terapeutică dovedită

Victor Voicu
membru al Academiei Române
Catedra de Toxicologie şi Farmacologie Clinică
UMF „Carol Davila" – Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

" On ne sait bien quoi que ce soit que longtemps apres l'avoir appris."
(Nu ştii bine ceva decât multă vreme după ce l-ai învăţat.)

J. Joubert (1754 – 1884)
"Cugetări"

Învăţătura fără gândire este muncă irosită.

Gândirea fără învăţătură este primejdioasă.

Confucius
(551 – 479 i.e.n.)

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Clasa glucocorticoizilor, ca dimensiune şi importanţă farmacoterapeutică, permite o analiză şi un bun exerciţiu de abordare şi evaluare sub exigenţele farmacologiei clinice moderne.

Un remarcabil farmacolog clinician (profesorul Folke Sjöqvist, preşedintele Diviziei de Farmacologie Clinică a IUPHAR) precizează că farmacologia clinică, cu foarte diversele sale domenii, vizează în esenţă prescrierea unui medicament, adecvat pentru un anumit pacient, într-o doză corespunzătoare, la momentul oportun, la un cost convenabil şi pe baza unor informaţii corecte despre medicament (fig. 1 şi fig. 2). Scopul de a trata pacientul în condiţii de siguranţă şi eficienţă este atins dacă şi medicul şi farmacistul respectă aceste criterii.

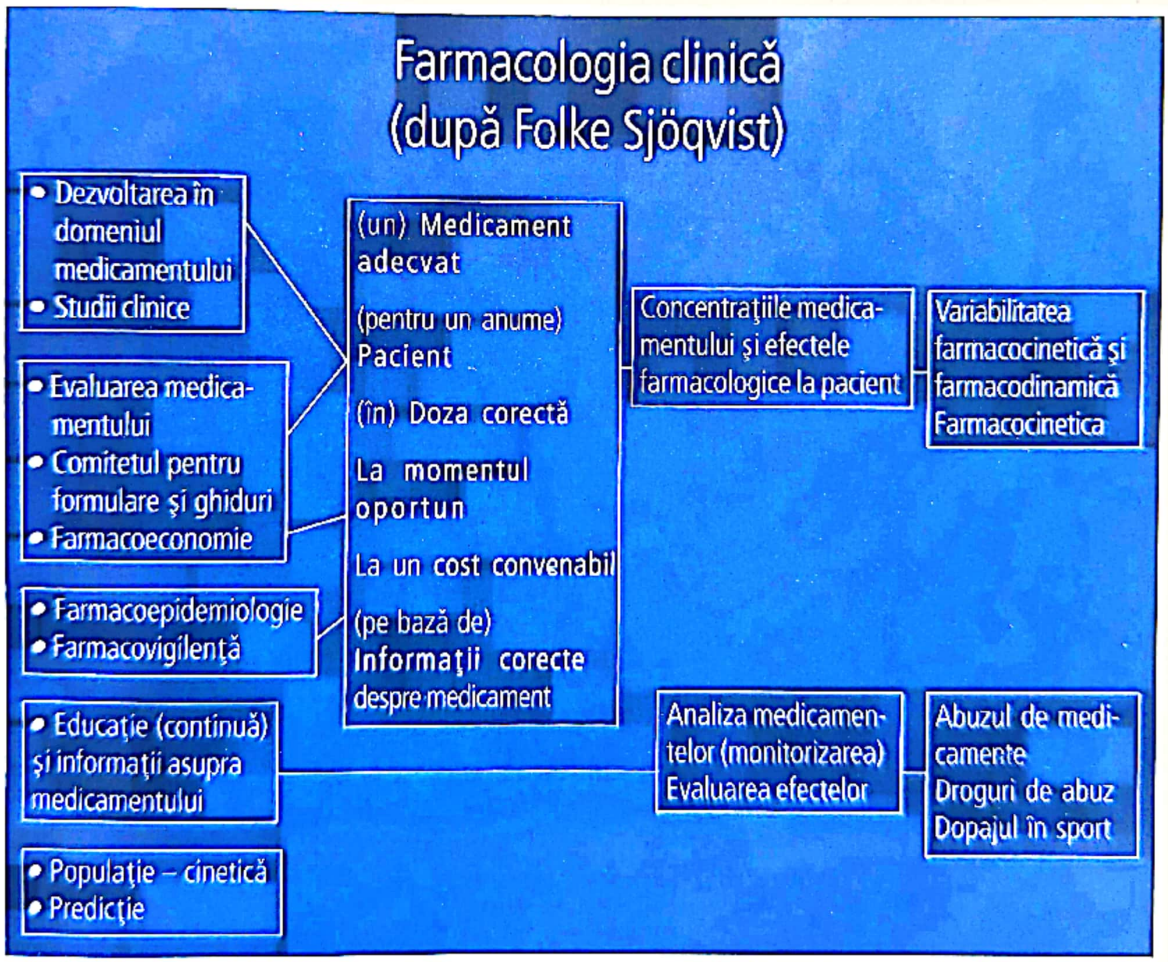


Fig. 1. Principalele obiective şi interrelaţii ale farmacologiei clinice

Desigur, complianţa la tratament a pacientului, ca o condiţie esenţială a succesului, este implicită.

Glucocorticoizii, prin amploarea prescrierii, a indicaţiilor lor terapeutice, a implicaţiilor în planul cercetării fundamentale şi, nu în ultimul rând, a efectelor adverse reprezintă un exemplu indubitabil de aplicare necesară a principiilor moderne ale farmacologiei clinice. De la descrierea

inv. 155530

Scanned with OKEN Scanner

princeps a efectelor antiinflamatorii (1949)[1] până în prezent, cu o perspectivă larg deschisă, glucocorticoizii rămân printre cele mai uluitoare mijloace terapeutice. Poate că un autor[2], pe bună dreptate, enunţă surprinzător, dar sugestiv, că „terapia este datată acum BC (înainte de cortizon) sau AC (după cortizon)". Desigur, se înţelege că vom păstra proporţiile de rigoare în această comparaţie sugestivă care are rolul de a sublinia schimbările majore în conceptul terapeutic contemporan, determinate de utilizarea glucocorticoizilor ca medicamente.

Un aspect aparent banal, adesea însă neglijat, este corelat cu faptul că medicamentele foarte active perturbă procese homeostazice fundamentale, generând consecutiv contrareglări, adesea surprinzătoare, care prin caracteristicile şi dimensiunea lor pun în dificultate lumea farmacoterapeuţilor. Vom constata acest lucru foarte convingător şi în privinţa glucocorticoizilor.

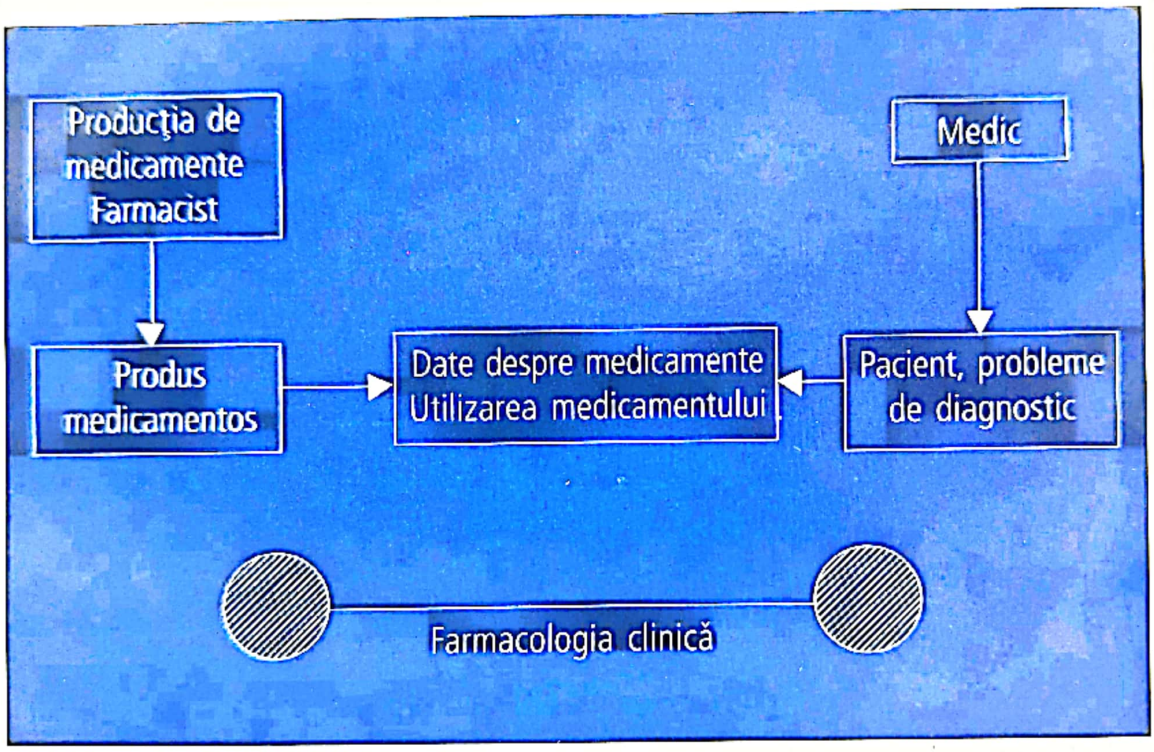


Fig. 2. Farmacologia clinică – punte de legătură între specialistul producător de medicamente şi medicul care prescrie medicamentul

[1] P. Hench, Kendal E.C., Slocumb C.H., Polley H.F.: „The effects of hormone of adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis." Proc. Mayo Clin. 24.181-197, 1949

[2] F.D. Hart: „Antirheumatic Drugs", Praeger, N.Y., 497-508, 1983

Scanned with OKEN Scanner

INDICAŢIILE TERAPEUTICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Începem cu prezentarea sistematizată a indicaţiilor glucocorticoizilor, pentru a sugera cititorului complexitatea domeniului, competenţele de prescriere vizând practic toate domeniile medicinii.

Glucocorticoizii au două categorii de indicaţii, pe de o parte urgenţe şi boli severe în care se administrează parenteral şi un număr imens de indicaţii, uzual boli cronice, în care administrarea se efectuează pe cale orală pe de altă parte (Tabelul I).

Indicaţii de utilizare sistemică

I – Parenteral – urgenţă, boli severe
II – p.o.
Anafilaxie
Edem angioneurotic (asociat cu adrenalină)
Boli hematologice, inclusiv:
anemie hemolitică
trombocitopenie idiopatică
Boli de colagen:
b. Behçet, polimialgia reumatică, polimiozită,
lupus eritematos sistemic, sindrom vasculitic, artrită reumatoidă
(cât mai precoce)
Afecţiuni oculare – inflamatorii, neuropatie optică
Afecţiuni inflamatorii gastro-intestinale: boala Crohn, colita ulcerativă
Infecţii (risc/beneficiu!), justificat:
R. Herxheimer, meningita TBC, helmintiaza
Afecţiuni renale:
nefrita lupică, tulburări glomerulare
Afecţiuni hepatice:
hepatita cronică autoimună
Afecţiuni neurologice:
convulsii infantile, polineuropatie subacută demielinizantă
edem cerebral
Afecţiuni respiratorii:
astm (preferabil inhalator), sarcoidoza pulmonară
insuficienţa respiratorie a nou născutului
Afecţiuni dermatologice (pemfigus)
Cancer
Imunosupresie (transplant de organe, asociat cu alte imunosupresoare)
Terapie de substituţie (insuficienţa SR acută şi insuficienţa SR cronică)

Tabel I. Indicaţii de utilizare sistemică

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii rămân, ceea ce sugestiv se poate spune, o sabie cu două tăişuri, efectele antiinflamator şi imunosupresiv fiind asociate şi uneori contrabalansate de alte efecte, uneori cu caracter advers grav, în special la doze mari, pe termen lung.

Se poate observa în imagine (Tabelul II) că efectele glucocorticoizilor, în administrare sistemică, sunt polimorfe, la diverse niveluri funcţionale, unele cu latenţă scurtă, altele mai lente, ceea ce impune clinicianului, aşa cum vom vedea, o analiză atentă a opţiunilor terapeutice.

EFECTELE GLUCOCORTICOIZILOR LA DIFERITE NIVELURI FUNCŢIONALE

Pe termen scurt, aceste efecte în ansamblul lor sunt uzual acceptabile sub raportul risc/beneficiu, considerând că ţinta terapeutică vizează de exemplu efectul antiinflamator sau imunosupresiv. Pe termen lung, aceste efecte sau altele nemenţionate pot îmbrăca un caracter advers, cu consecinţe clinice semnificative.

Organ, sistem, proces	Efecte
Cardiovascular	Hipertensiune, creşterea sensibilităţii vasculare la catecolamine, creşterea răspunsului presor
Imun	Imunosupresie – redistribuţie leucocitară, limfopenie, scăderea ţesutului limfoid
Endocrin	Mecanism feed-back negativ asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian
Rinichi	Facilitarea funcţiei tubulare şi glomerulare
Schelet	Menţinerea tonusului muscular şi densităţii osoase
SNC	Reglarea excitabilităţii neuronale
Metabolism glucidic	Hiperglicemie prin inhibiţia secreţiei de insulină şi stimularea secreţiei de glucagon
Metabolism lipidic	Redistribuirea ţesutului adipos, lipoliza din adipocite
Membrane celulare	Stabilizare membranară

Tabel II. Efectele glucocorticoizilor asupra unor organe, sisteme şi procese metabolice

Scanned with OKEN Scanner

RECEPTORII PENTRU GLUCOCORTICOIZI

Glucocorticoizii produc efecte multisistemice, acţionând asupra unor celule foarte diferite, implicit asupra unor organe şi sisteme de o mare varietate.

Explicaţia este dată de faptul că cea mai mare parte a celulelor organismului posedă complexe moleculare specifice în citoplasmă şi nucleu, denumite receptori glucocorticoizi (3.000 – 30.000 de receptori pentru o celulă). Aceşti receptori aparţin superfamiliei de receptori nucleari. Forma inactivă a receptorilor glucocorticoizi se află localizată în citoplasmă, aşa cum vom vedea în continuare, legată de proteine inhibitoare din clasa proteinelor de şoc caloric.

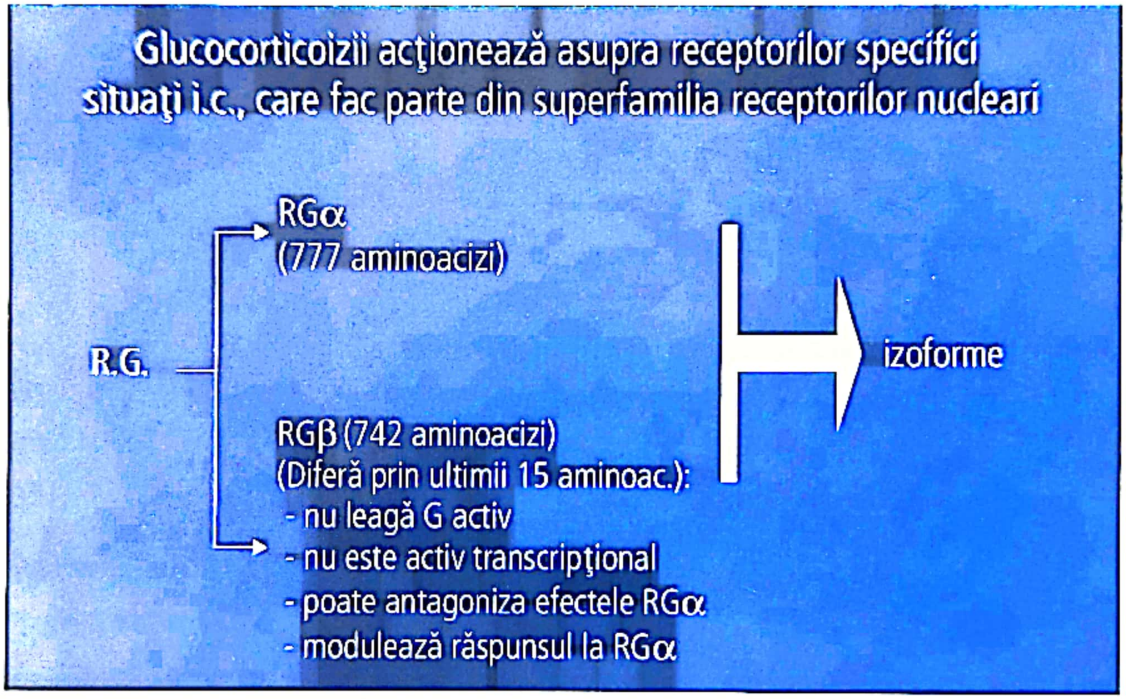


Fig. 3. Receptorii pentru glucocorticoizi

Există două tipuri, izoforme, ale receptorului glucocorticoid (RG), respectiv alfa şi beta.

RGβ competiţionează cu RGα în interacţiunea cu elementele de răspuns la glucocorticoid, respectiv prevenind ca receptorul activat să se lege specific la nivelul regiunii regulatorii a genelor ţintă ale ADN. Celulele cu nivele ridicate ale RGβ (raportat la RGα) au fost identificate la pacienţii cu rezistenţă la glucocorticoizi, ceea ce sugerează existenţa acestei perturbări în condiţii clinice diferite, caracterizate prin insensibilitate la aceşti hormoni.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISME DE ACŢIUNE A GLUCOCORTICOIZILOR

Glucocorticoizii penetrează intracelular (proces favorizat de liposolubilitatea lor), reacţionează cu un receptor citoplasmatic, căruia îi induc o modificare conformaţională, consecutiv receptorul disociindu-se de o serie de complexe proteice, se hiperfosforilează şi se translocă în nucleu.

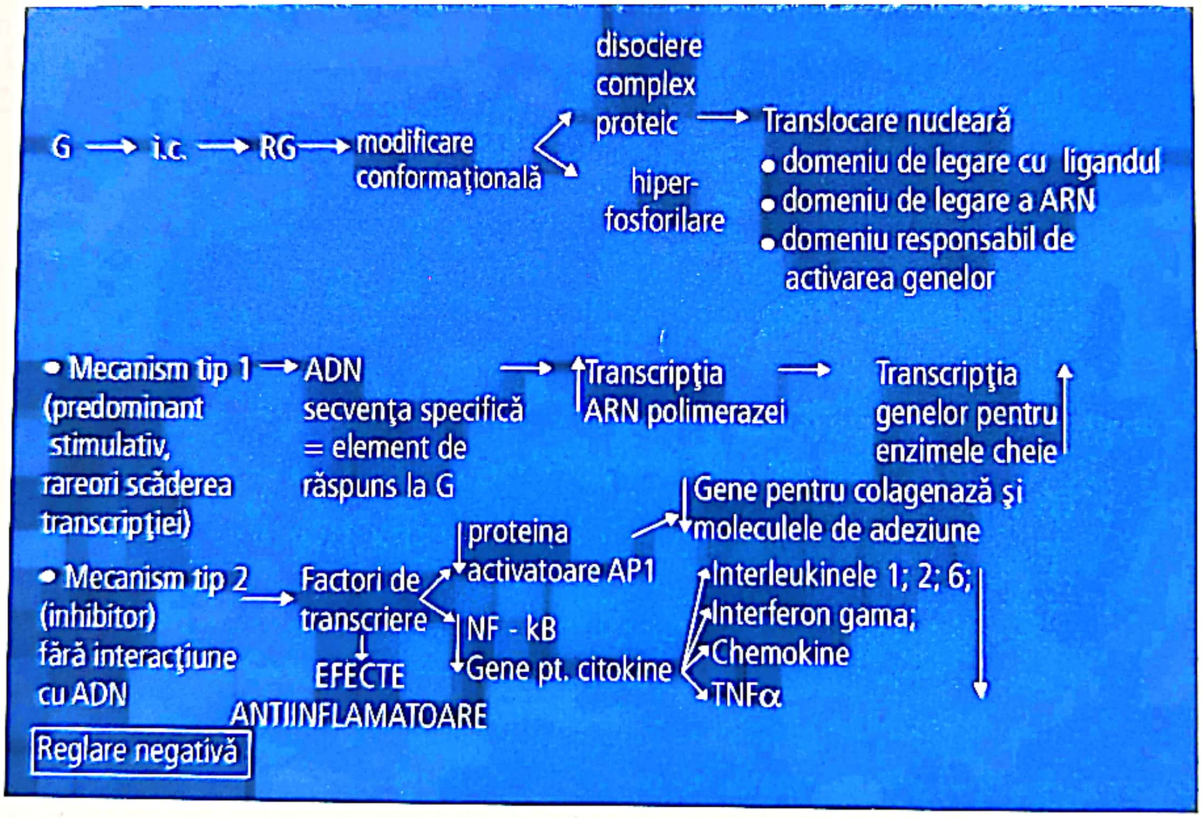


Fig. 4. Mecanisme de acţiune a glucocorticoizilor (G)

Scanned with OKEN Scanner

RG (receptorul glucocorticoid) alfa este un mare complex heteromeric format dintr-un polipeptid, două molecule de proteine de şoc caloric – hsp 90 şi respectiv hsp 56. Proteinele de şoc caloric hsp 90 menţin conformaţia RG aptă să interacţioneze cu hormonul.

RG este distribuit predominant în citoplasmă, în absenţa hormonului şi este **translocat** în nucleu **după realizarea complexului** cu hormonul glucocorticoid. Legarea acestuia din urmă la nivelul receptorului se realizează în regiunea denumită domeniu de legare hormonală, esenţială pentru această interacţiune.

Ca urmare a interacţiunii RG – hormon se produce o modificare conformaţională a RG consecutivă disocierii hsp 90 şi hsp 56, proces denumit „activarea receptorului", prin care, în fapt, se înţelege că RG activat se va lega la nivelul ADN pentru a activa transcripţia. Interacţiunea cu ADN a receptorului activat se face la nivelul unui domeniu de legare a acestuia din urmă în care este implicat zincul.

Consecutiv modificării conformaţionale a RG se declanşează următoarele procese:

- translocarea rapidă a RG în nucleu;
- hiperfosforilarea receptorului, proces care se produce după translocare, reglează capacitatea RG alfa de a activa transcripţia genelor din anumiţi promoteri, reglând şi stabilitatea proteinelor receptorului;
- activitate transcripţională.

RG activat se leagă la nivelul unei secvenţe specifice a ADN, denumită element de răspuns glucocorticoid (ERG), localizat în regiunea regulatorie a genelor ţintă. Ca urmare a acestei legături a RG activat la nivelul ERG se produce stimularea transcripţiei genelor ţintă. Se admite existenţa a două tipuri de elemente de răspuns, pozitive şi negative care stimulează sau respectiv inhibă expresia genelor. Există şi regiuni ale moleculei RG care intensifică procesul de activare, denumite domenii de transactivare sau funcţii de activare transcripţională.

RG comunică prin intermediul domeniilor de transactivare cu mecanismele bazale de transcripţie pentru a intensifica transcripţia genelor conexe. Interacţiunea dintre RG activat şi maşinăria transcripţională se realizează indirect, prin intermediul unor coactivatori. Aceştia sunt punţi care se interpun între receptor şi complexul de preiniţiere, permiţând transcripţia eficientă a genei ţintă. Dintre aceşti coactivatori se menţionează: coactivator 1 al receptorului steroid (SRC-1), proteina 1 de interacţiune cu RG şi proteina de legare a elementului de răspuns AMPc (CREBP).

RG nu are numai funcţii de activare, ci şi de represie a expresiei unor gene.

Reglarea negativă prin glucocorticoizi se realizează prin interacţiunea directă a RG alfa cu un locus de pe ADN denumit element de răspuns negativ.

RG alfa mediază represia unui număr de gene incluzând pro-opiomelanocortina, subunitatea alfa a hormonilor glicoproteici, stromelizina, alfa-fetoproteina, prolactina şi osteocalcina.

RG alfa poate de asemenea inhiba expresia unor gene, distinct de mecanismul de interacţiune cu ADN, prin interacţiune cu alţi factori de transcripţie. Astfel, poate interacţiona cu componentele C-fos şi C-jun ale proteinei activatoare 1 (AP-1), inhibând expresia genei colagenazei dependente de AP-1. Interferă, de asemenea, cu activarea transcripţională a factorului nuclear kB (NF-kB). Multe gene care codifică citokine, molecule ale celulelor de adeziune şi enzime implicate în sinteza mediatorilor inflamaţiei sunt activate de NF-kB şi AP-1.

Un alt factor, respectiv vitamina B6, are un rol decisiv modulator asupra RG alfa. Creşterea nivelului i.c. de piridoxal 5-fosfat intensifică de 2-3 ori inducţia genelor specifice mediate de RG alfa. Invers, deficitul de B6 reduce activitatea transcripţională cu 50%. Concentraţia diferită a B6 în diferite ţesuturi, în condiţii de aport adecvat, poate fi un mecanism de reglare specifică celulară a răspunsului local tisular la glucocorticoizi.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE TERAPEUTICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Glucocorticoizii posedă intense proprietăţi antiinflamatoare şi imunosupresoare care, atât clinic cât şi ca mecanism intim de producere, nu pot fi foarte net disociate. Limfocitele şi macrofagele, efectori primari ai răspunsului imun celular şi humoral, reprezintă ţintele principale ale acţiunii glucocorticoizilor asupra acestor procese.

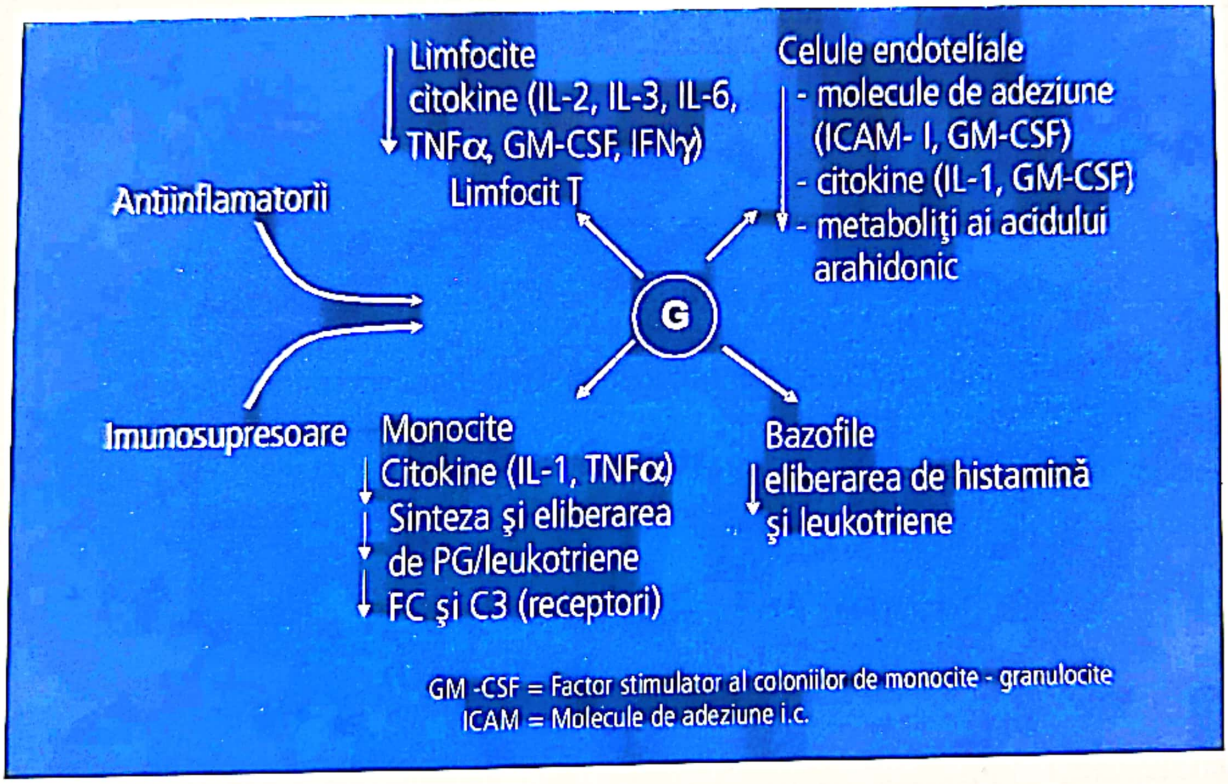


Fig. 5. Efectele şi mecanismele terapeutice ale glucocorticoizilor

Aşa cum rezultă din schema prezentată, atât în realizarea efectelor antiinflamatoare cât şi a celor imunosupresoare, glucocorticoizii produc efecte negative, reducând producţia de citokine, interferon-gama, prostaglandine, leucotriene şi molecule de adeziune, reduc eliberarea de histamină etc.

Celulele T şi macrofagele produc citokine implicate atât în inflamaţie cât şi în răspunsul imun.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE EFECTELOR ANTIINFLAMATORII ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Mecanismele efectelor antiinflamatorii ale glucocorticoizilor sunt prezentate în sinteză în tabelul III.

- Redirecţionarea migraţiei limfocitare
- Inhibiţia expresiei genelor pentru citokine
- Inhibiţia expresiei genelor pentru moleculele de adeziune
- Creşterea sintezei de lipocortină-1 (proteina inhibitoare a fosfolipazei A2) şi inhibarea implicită a mediatorilor lipidici ca leucotrienele şi PG
- Efect de inhibare a expresiei enzimelor implicate în biosinteza mediatorilor lipidici (ciclooxigenaza 2, posibil 5-lipooxigenaza)
- Represia activităţii NOS (NOS proinflamatorie prin NO)
- Represia genelor reglate de AP-1 şi NF-kB (factori de transcriere): GR- AP-1 sau NF-kB

→ Represia genelor pe care le reglează

NOS = NO sintaza

Tabel III. Mecanismele efectelor antiinflamatorii ale glucocorticoizilor

Genele care controlează producţia de molecule implicate în procesul inflamator sunt, cu puţine excepţii, represate de către glucocorticoizi (consecutiv activării RG). O excepţie notabilă este creşterea sintezei de lipocortină-1, denumită recent annexina I, al cărei efect antiinflamator este corelat cu proprietatea sa de a inhiba fosfolipaza A2, activarea şi migrarea neutrofilelor. În esenţă, lipocortina-1 este mediatorul proteic al acţiunii glucocorticoizilor de scădere a sintezei prostaglandinelor. Creşterea activităţii lipocortinei-1 reprezintă actualmente cel mai plauzibil mecanism de inhibiţie a fosfolipazei A2.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTUL GLUCOCORTICOIZILOR ASUPRA GENELOR IMPLICATE ÎN PROCESUL INFLAMATOR

Gene implicate în inflamaţie
-efectele G-

Gene	Element regulator	Reglarea prin G (efecte)
Molecule de adeziune		
ICAM 1	NF – kB	Negativ
ELAM – 1	NF – kB	Negativ
Citokine		
IL – 2	NF – AT	Negativ
IL – 6	NF – kB	Negativ
IL – 8	NF – kB	Negativ
IL - 1β	CREB	Negativ
Enzime		
iNOS	NF – kB	Negativ
COX 2	–	Negativ
Colagenaza I	AP – 1	Negativ
Colagenaza IV	AP – 1	Negativ
Alţi factori		
MHC clasa II	–	Negativ
Gena 1 Aβ		
Lipocortina-1	–	Pozitiv
1 kBα	NF – kB	Pozitiv

iNOS – NO sintaza inductibilă

Tabel IV. Efectele glucocorticoizilor asupra genelor implicate în inflamaţie

Aşa cum rezultă din tabelul IV, cele mai multe efecte asupra expresiei unor gene implicate în inflamaţie sunt inhibitorii, cu două excepţii, printre care lipocortina-1. Pentru efectele antiinflamatoare, evident inhibiţia expresiei genelor pentru citokine, a moleculelor de adeziune, NO sintazei inductibile, colagenazei etc. este determinantă. Unele dintre efectele descrise – de represie a expresiei unor gene, nu necesită interacţiunea cu ADN, realizarea lor presupunând interacţiunea cu factori de transcripţie tip AP-1 sau cu factori regulatori ai expresiei genelor menţionate cum sunt NF-kB.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE GENOMICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Efectele genomice ale glucocorticoizilor sunt lente, producându-se în intervale de ordinul orelor. Aşa cum s-a arătat anterior, legarea RG activat (după interacţiune cu ligandul) la nivelul elementului de răspuns dintr-o regiune promotoare a unei anumite gene produce o scădere (*down regulation*) sau o creştere (*up regulation*) a transcripţiei acesteia. După aceste efecte, complexul receptor (RG + ligand) se desprinde de ADN şi se reciclează în citoplasmă.

Aceste evenimente se desfăşoară în circa 1 oră. O altă posibilitate de interacţiune la nivel celular, cu excluderea ADN, a fost descrisă anterior.

EFECTE GENOMICE NEGATIVE
1. Reglare compensatorie negativă a RG
2. Gena osteocalcinei
• G represează activarea hormonală (inducţia) dihidroxi vitaminei D3 şi activitatea bazală a promoterului osteocalcinei
3. Represează expresia genei care codifică pro-opiomelanocortina
4. Represează expresiei genei pentru R polipeptidului vasoactiv intestinal

Tabel V. Efecte genomice negative ale glucocorticoizilor

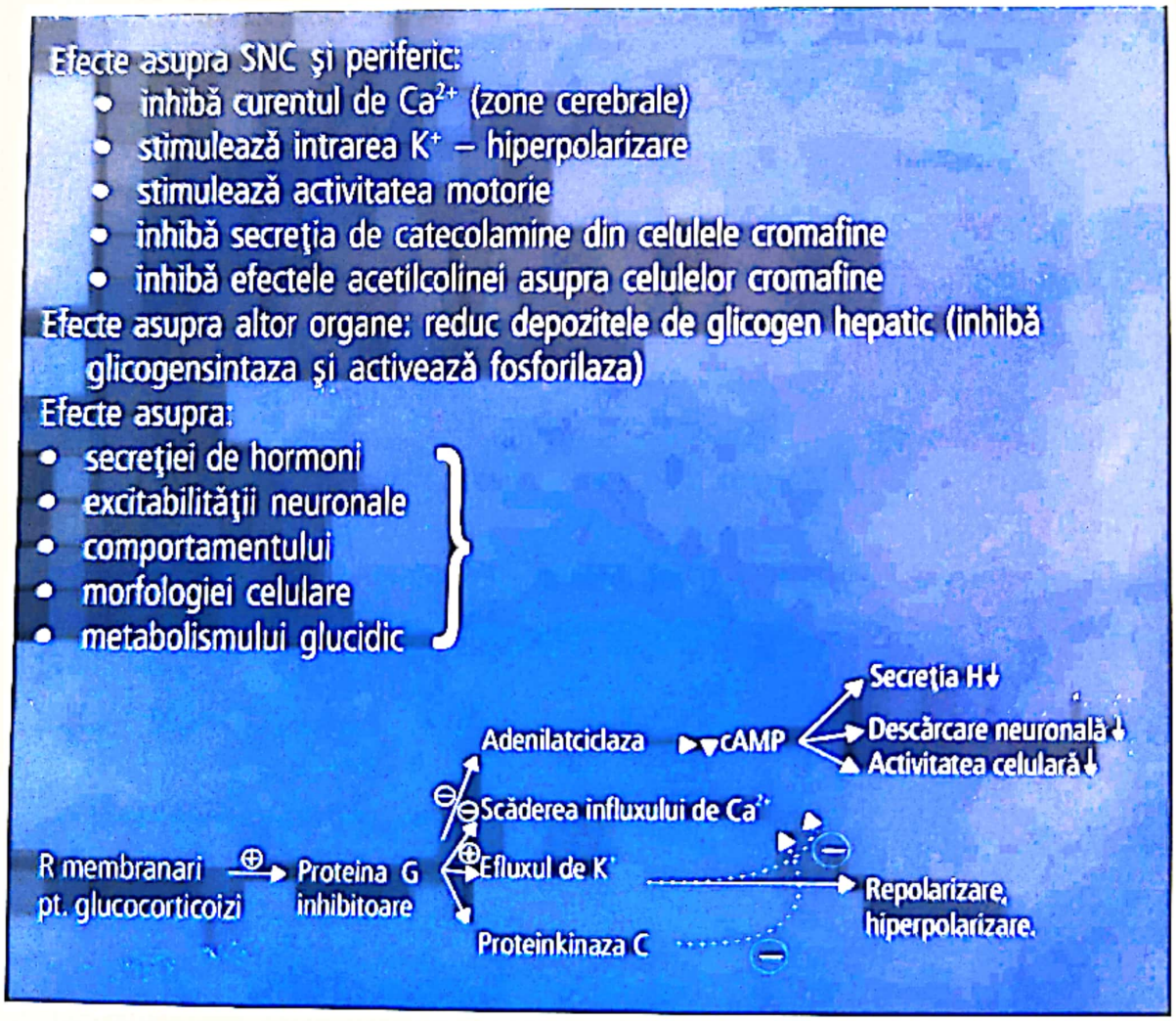
1. Scăderea densităţii receptorilor glucocorticoizi (*down regulation*), se produce ca urmare a administrării de glucocorticoizi într-o anumită concentraţie. Deci, rezultă nu doar supresia secreţiei hormonale, ci şi o anumită supresie a sintezei receptorilor, o reglare compensatorie negativă. Este important ce însemnătate are o administrare de lungă durată şi pe acest plan, nu numai din punct de vedere al supresiei corticosuprarenalei, ci şi al răspunsului la nivel de receptori. S-a demonstrat că reversibilitatea s-ar putea produce în 10 zile - 2 săptămâni. Revenirea la o populaţie normală de receptori *nu se mai produce însă după o administrare a glucocorticoizilor de lungă durată. Resinteza receptorilor nu mai este posibilă.*
2. Interferenţa cu vitamina D3, antagonizându-i activitatea.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE NON-GENOMICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Efectele non-genomice ale glucocorticoizilor *la nivelul unor receptori membranari* prezintă importanţă atât teoretică cât şi terapeutică.

Un prim tip de efect a fost descris pentru concentraţii de ordinul a 10^{-9} M glucocorticoizi, ceea ce corespunde cu concentraţii fiziologice sau doze terapeutice mici. În aceste concentraţii glucocorticoizii acţionează asupra receptorilor membranari, efectele producându-se în câteva minute. Acest tip de efecte este prezentat în tabelul VI.



Tabel VI. Efectele nongenomice rapide via receptori membranari specifici

Un alt tip de efecte non-genomice rapide este generat de concentraţii mari, de ordinul a 10^{-4} M (se pot obţine cu 1 g de metilprednisolon administrat i.v. rapid). La acest nivel de concentraţii, glucocorticoizii se intercalează în structurile membranare, exercitând efecte fizico-chimice la acest nivel, cu consecinţe asupra unor receptori membranari, semnalizării celulare, canalelor ionice şi transportului membranar.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE BIOENERGETICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR, DEPENDENTE DE DOZĂ

În tabelul VII sunt prezentate în sinteză, comparativ, sub aspectul dozelor (concentraţiilor), latenţei efectului şi consecinţelor asupra metabolismului energetic, trei tipuri de efecte: genomice, nongenomice specifice la concentraţii fiziologice şi nongenomice nespecifice la concentraţii terapeutice foarte mari.

Echivalent prednisolon Mol/l	Mecanism	Debutul efectului	Procese ale metabolismului energetic modificate
Modul I $> 10^{-12}$	Efecte genomice mediate de RG cu alterarea expresiei genelor	După minim 30 minute	Inhibiţia accesului leucocitelor la locul inflamaţiei, interferenţe cu diferite funcţii ale leucocitelor, celulelor endoteliale şi fibroblaştilor; supresia producţiei şi efectelor factorilor humorali implicaţi în inflamaţie; inducerea apoptozei
Modul II $> 10^{-9}$	Efecte adiţionale nongenomice specifice mediate de R steroid-selectivi membranari	Secunde sau 1-2 min	Interferenţe cu sistemul mesagerilor secunzi (inozitoltrifosfatul, Ca^{2+}, proteinkinaza C), efecte asupra curentului trasmembranar
Modul III $> 10^{-4}$	Efecte adiţionale nongenomice nespecifice presupuse a fi mediate de acţiuni fizico-chimice membranare	Secunde	Inhibiţia transportului cationilor prin membrană; fără efecte asupra sintezei proteice; scăderea producţiei de ATP prin inhibiţia parţială a oxidării substratului cu decuplare parţială a fosforilării oxidative, inducţia apoptozei (?), scăderea Ca^{2+} liber i.c.

Observaţie: Efectele mediate pot fi aditive cu cele genomice

Tabel VII. Efectele bioenergetice ale glucocorticoizilor, dependente de doză

Caracteristici generale ale efectelor

1. Genomice
   - lente
   - durabile după întreruperea acţiunii glucocorticoizilor
   - pot fi blocate de inhibitorii transcrierii genelor sau ale sintezei de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

2. Non-genomice
   - rapide
   - rapid reversibile la întreruperea acţiunii glucocorticoizilor
   - insensibile la inhibitorii de sinteză proteică
   - sunt consecutive interacţiunii cu receptori membranari (R membranari, R canale ionice, cuplaţi cu proteina G)
   - transducţie prin mecanismele uzuale ale neurotransmisiei.

MECANISME NEUROPROTECTOARE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Mecanismele şi efectele neuroprotectoare ale glucocorticoizilor trebuie considerate ca atare, nu ştim dacă sunt independente sau corelate cu cele antiinflamatoare, cel puţin unele dintre ele.

Foarte probabil aceste efecte sunt rezultanta unor efecte complexe asupra neuronului la nivelul expresiei unor gene, la nivel membranar, al transportului ionic şi la nivel mitocondrial.

- Inhibiţia peroxidării lipidelor
- Inhibiţia hidrolizei lipidice (eliberarea acidului arahidonic) şi formării de eicosanoizi
- Menţinerea fluxului sanguin tisular
- Menţinerea metabolismului energetic aerobic
- Scăderea acumulării i.c. de calciu
- Scăderea degradării neurofilamentelor
- Creşterea excitabilităţii neuronale şi transmisiei sinaptice

Tabel VIII. Mecanisme neuroprotectoare ale metilprednisolonului

21-aminosteroizii (lazaroizii) acţionează ca antioxidanţi şi stabilizatori de membrană. Deşi le lipsesc proprietăţile specifice glucocorticoizilor, exercită efecte neuroprotectoare independent de interacţiunea cu receptorii glucocorticoizi. Efectele lor antiinflamatoare sunt considerate a fi rezultatul scăderii producţiei de citokine, supresiei expresiei moleculelor de adeziune şi inhibării activării şi infiltrării transendoteliale a neutrofilelor.

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICĂRI ALE SENSIBILITĂŢII LA GLUCOCORTICOIZI

Răspunsul la glucocorticoizi depinde de doi parametri: reactivitatea organismului şi caracteristicile medicamentului.

În cazul astmului de tip I, de exemplu, modificarea sensibilităţii este dată chiar de transportul activ, prin mecanism de pompă, pe care îl întâlnim în bacteriologie ca şi în oncologie, de îndepărtare a „agresorului chimic" pe care îl administrăm cu scop terapeutic.

Tip de rezistenţă	Sindrom / boală	Defect de bază
Rezistenţa generalizată la G	Rezistenţa familială la G	Mutaţie punctuală sau deleţia genei RG
	SIDA	Scăderea legării (afinităţii) la R (indusă prin citokine? indusă de prot. virală?)
Rezistenţa ţesut specifică la G	Astm tip I rezistent la G (limfocite)	• Scăderea afinităţii R pt. G (indusă de citokine?)
	Astm tip II rezistent la G	• Transportul e.c. al ligandului • Hipoexpresia RGα
	Rezistenţa tumorilor limfoide	• Hiperexpresia RGβ • Scăderea expresiei RG
	Tumori ectopice producătoare de ACTH	• Mutaţii genetice ale genei RG
Hipersensibilitate generalizată la G	La toate nivelurile	Mutaţii punctuale ce duc la creşterea legării RG
Hipersensibilitate ţesut - specifică cardiovascular, lipide viscerale, SNC	Hipertensiune primară Obezitate viscerală (centrală) Depresie atipică (?)	Gena anormală pentru RG Hipersensibilitate RG în SNC Coactivatori/corepresori alteraţi

Tabel IX. Modificări ale sensibilităţii la glucocorticoizi

În tabelul IX sunt prezentate câteva stări clinice asociate cu alterarea sensibilităţii la glucocorticoizi fie în sens pozitiv, fie în sens negativ faţă de referinţă. Vom analiza factorii şi mecanismele implicate în astfel de situaţii.

Conform regulii stabilite, vom încerca să analizăm atât mecanismele biologice cât şi pe cele care ţin de particularităţile compusului medicamentos, ambele, evident, în interacţiunea lor.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care determină sensibilitatea şi capacitatea de răspuns a celulei la G

1. Concentraţia de hormon liber
2. Potenţa relativă a hormonului
3. Capacitatea celulei de a primi şi transduce semnalul hormonal: răspuns măsurabil = capacitatea de răspuns şi corelaţia doză - răspuns (efect)

O celulă cu capacitate de răspuns la G trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
- G să fie disponibil i.c.
- R pt. G să fie prezent
- Genele ţintă să fie prezente şi activabile

Exemple: celulele renale din tubii distali sunt insensibile la G, deşi conţin receptori activi şi gene activabile, din cauza enzimei 11-β-hidroxisteroid-dehidrogenaza care metabolizează cortizolul în concentraţie fiziologică şi rămân sensibile specific numai la mineralocorticoizi!

RG - reglarea compensatorie negativă în hipercorticism (down regulation)

Tabel X. Factorii determinanţi ai sensibilităţii şi răspunsului la glucocorticoizi

În tabelul X se precizează că cele două determinante ale mărimii răspunsului – concentraţia de hormon în stare liberă şi potenţa relativă a acestuia vor genera un răspuns celular direct corelat cu capacitatea acesteia de a recepta şi transduce semnalul hormonal.

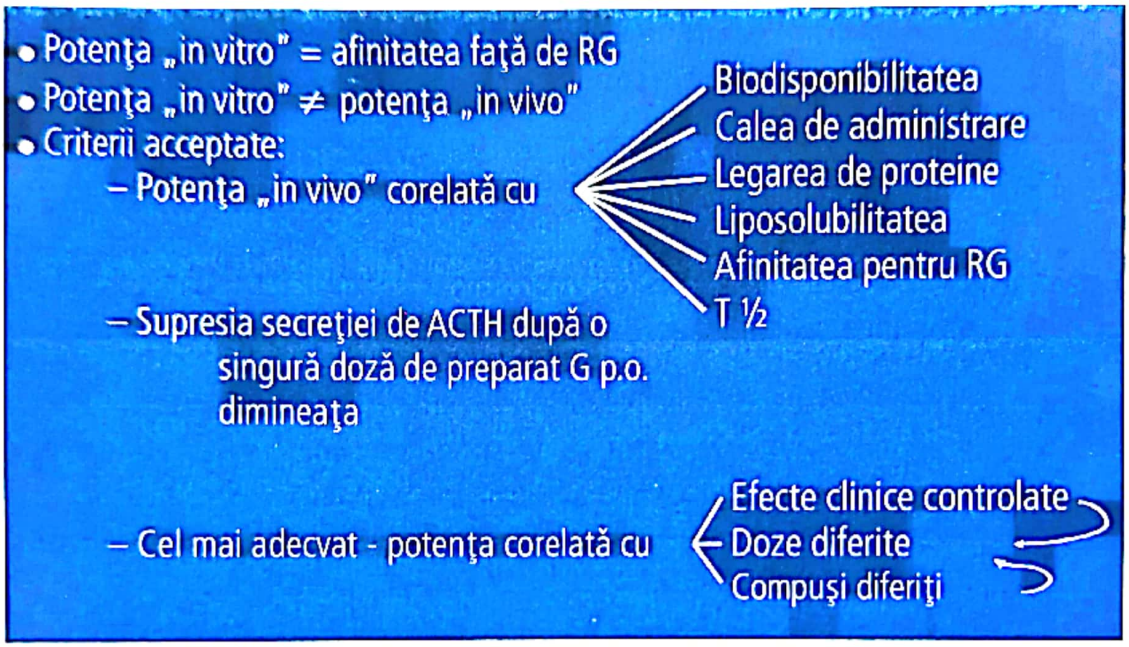
Aşa cum rezultă în continuare, informaţia completă asupra celor trei variabile se obţine pentru determinarea corelaţiei dintre o serie de doze şi răspunsul celular (efect farmacologic).

La rândul său, capacitatea celulei de a genera un răspuns consecutiv interacţiunii cu un glucocorticoid depinde de mai mulţi factori, dintre care menţionăm: penetrarea i.c. a glucocorticoidului, prezenţa şi disponibilitatea receptorilor specifici, prezenţa şi potenţialul operativ actual al genelor specifice. Dacă unul dintre componenţii acestei interacţiuni este deficitar sau în exces, răspunsul poate fi absent sau neobişnuit.

Scanned with OKEN Scanner

POTENŢA RELATIVĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

Potenţa, eficienţa sau activitatea intrinsecă a unui compus se poate defini mai simplist drept capacitatea acestuia de a genera la o anumită concentraţie un răspuns biologic. După cum este cunoscut, există mai multe criterii de evaluare a potenţei glucocorticoizilor. Nu ne vom referi la evaluări „in vitro", potenţa „in vivo" este cea care ne interesează.



Tabel XI. Potenţa relativă a glucocorticoizilor.

Din tabelul XI rezultă că potenţa „in vitro" a glucocorticoizilor se identifică prin determinarea afinităţii acestora faţă de receptorii specifici. Însă potenţa „in vitro" nu este echivalentă cu potenţa „in vivo", aceasta din urmă fiind corelată cu mai mulţi parametri, respectiv calea de administrare, biodisponibilitatea, legarea de proteinele plasmatice, liposolubilitatea, afinitatea faţă de receptorii glucocorticoizi şi timpul de înjumătăţire.

Biodisponibilitatea pentru formele administrate oral reprezintă raportul dintre cantitatea care ajunge la ţintă şi cantitatea administrată.

În ultimă instanţă, evaluarea clinică stabileşte destinul final al unui medicament.

Aşa cum reiese şi din tabelul XI, cel mai adecvat mod de evaluare a potenţei relative se realizează prin studii clinice controlate, comparându-se compuşi diferiţi administraţi în serii de doze.

De remarcat faptul că afinitatea glucocorticoizilor pentru receptori, transcortină şi albumină are consecinţe majore pentru potenţa relativă a acestora (tabel XII).

Scanned with OKEN Scanner

Afinitatea relativă (AR) a glucocorticoizilor pentru receptori, transcortină şi albumină

Compusul	AR pentru R	AR pentru transcortină	AR pentru albumină
Hidrocortizon	100	100	100
Cortizon	1	6	128
Prednison	5	6	68
Prednisolon	220	58	61
Metilprednisolon	1190	<1	74
Triamcinolon	190	<1	-
Betametazon	540	<1	>100
Dexametazon	710	<1	>100

Tabel XII. Afinitatea relativă a G pentru receptori, transcortină şi albumină

Reţinem, de asemenea, concluziile ce se desprind din cercetarea afinităţilor relative ale glucocorticoizilor pentru receptori, transcortină şi albumină. În primul rând, numai forma liberă a glucocorticoizilor interacţionează cu receptorul specific, celelalte date corelează cu datele din tabelul sintetic în care sunt prezentate efectele sistemice şi unii parametri farmacocinetici (Tabel XIII).

Afinitatea relativă a glucocorticoizilor pentru receptori, transcortină şi albumină

- Numai G în stare liberă interacţionează cu R
- Hidrocortizonul 5-8% în formă liberă
- Compuşii sintetici circulă în formă liberă timp mai îndelungat
- Vezi corelaţia afinităţii „in vitro" cu potenţa „in vivo" (criterii)

Tabel XII. (continuare)

Scanned with OKEN Scanner

Efecte sistemice comparative corelate cu caracteristici farmacocinetice

Compusul	Potenţa antiinflamatorie relativă	T1/2 plasmatic (min)	T1/2 biologic (efecte) (ore)	Potenţa mineralo-corticoidă relativă	Doza echivalentă pe zi (mg)
Hidrocortizon (cortizol)	1	80-110	8-12	1	20
Prednison	4	200	18-36	0,8	5
Prednisolon	4		18-36	0,8	5
Metilprednisolon	5	214	18-36	0,5	4
Triamcinolon	5	180	18-36	0	4
Dexametazon	20-50	200	36-72	0	0,75
Betametazon	20-50	240	36-72	0	0,75

Tabel XIII. Efecte sistemice corelate cu parametrii farmacocinetici

Prezintă un interes mai aparte timpul de înjumătăţire biologic. Luând în calcul acest parametru, putem avea un control asupra consecinţelor negative şi efectelor adverse ale glucocorticoizilor.

EFECTELE ADVERSE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

- **Metabolice:** intoleranţă glucidică, hiperglicemie, obezitate, dislipidemie, redistribuţia ţesutului adipos, proteoliză, inhibarea sintezei proteice
- **Osoase:** scăderea absorbţiei calciului, osteoporoză, necroză avasculară de cap femural
- **Cardio-vasculare:** retenţie hidrosalină, hipertensiune, ateroscleroză
- **Supresia sistemului imun:** vulnerabilitatea la infecţii
- **Musculatura striată:** miopatie, reducerea masei musculare
- **Piele:** atrofie, fragilitate
- **Reproductive:** hipogonadism
- **Gastro-intestinale:** ulcer peptic
- **Oculare:** cataractă
- **Neuro-psihice:** euforie, tratamentul prelungit – depresie, tulburări de somn, ideaţie psihotică
- **Tulburări de creştere la copii:** scăderea secreţiei de hormoni de creştere şi mai ales inhibarea efectului factorului de creştere de tip insulinic-I
- **Supresia axului HHCS,** sindrom Cushingoid
- **Scăderea secreţiei de hormon tireostimulant**

Tabel XIV. Efectele adverse ale glucocorticoizilor

Scanned with OKEN Scanner

Lista efectelor adverse este mai amplă şi, în aparenţă, medicul are motive de reţinere în a lua decizii de utilizare terapeutică a glucocorticoizilor, mai ales în cura de lungă durată. În cele ce urmează vom analiza în oarecare detalii unele dintre aceste efecte adverse, cauzele şi mecanismele lor precum şi unele strategii de reducere la minim a efectelor nedorite sau periculoase.

Pentru o înţelegere a ansamblului acestor concepte este suficient să analizăm cu atenţie, comparativ, consecinţele clinice ale administrării locale a glucocorticoizilor şi cele ale administrării sistemice.

Efecte adverse necorelate cu doza de glucocorticoizi (după L. Parente, 2002)

- Alterarea dispoziţiei, psihoză
- Hipertensiune intracraniană benignă
- Cataractă şi glaucom
- Ulcer peptic
- Hipertensiune arterială
- Necroză aseptică a capului femural sau humeral
- Pancreatită acută
- Reacţii anafilactice

Tabel XV. Efecte adverse necorelate cu doza de glucocorticoizi

Prezentăm în tabelul de mai jos câteva strategii de combatere/diminuare a consecinţelor negative ale administrării de corticoizi.

- **Administrare sistemică**
  - Selectivitatea tisulară (redusă ca disponibilitate de compuşi selectivi)
  - Mimarea secreţiei circadiene a G
  - Terapia alternantă (mai ales pentru efectele antiinflamatorii)
    - reduce supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCS)
    - discontinuitatea se poate manifesta şi terapeutic!
    - se menţine remisia afecţiunii tratate
    - se reduc şi alte efecte adverse
    - însă – nu sunt excluse efecte adverse dependente de doza utilizată
- **Administrare locală**
  - inhalator (potenţă ridicată, efecte de primă trecere şi efecte sistemice reduse)
  - intraarticular (efect îndelungat, ex: triamcinolon hexacetonid, metilprednisolon acetat)
  - cutanat (potenţă înaltă, efect sistemic foarte redus)

Tabel XVI. Strategii de reducere a efectelor adverse ale glucocorticoizilor

Scanned with OKEN Scanner

Din tabel rezultă un concept global, cu măsuri coerente pentru reducerea la minim sau chiar anularea efectelor adverse.

Rezultă că:

- atunci când este posibil, se preferă administrarea locală în locul celei sistemice;
- se preferă cure de scurtă durată în cazul în care contextul clinic permite;
- se mimează ciclul de secreţie circadian fiziologic al glucocorticoizilor;
- se utilizează tehnici de administrare alternantă pentru a permite reluarea secreţiei fiziologice;
- dacă este posibil se optează pentru un compus cu selectivitate tisulară.

O mare parte a măsurilor de reducere a efectelor adverse ale glucocorticoizilor în administrare sistemică se bazează pe înţelegerea funcţiilor axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (figura VI).

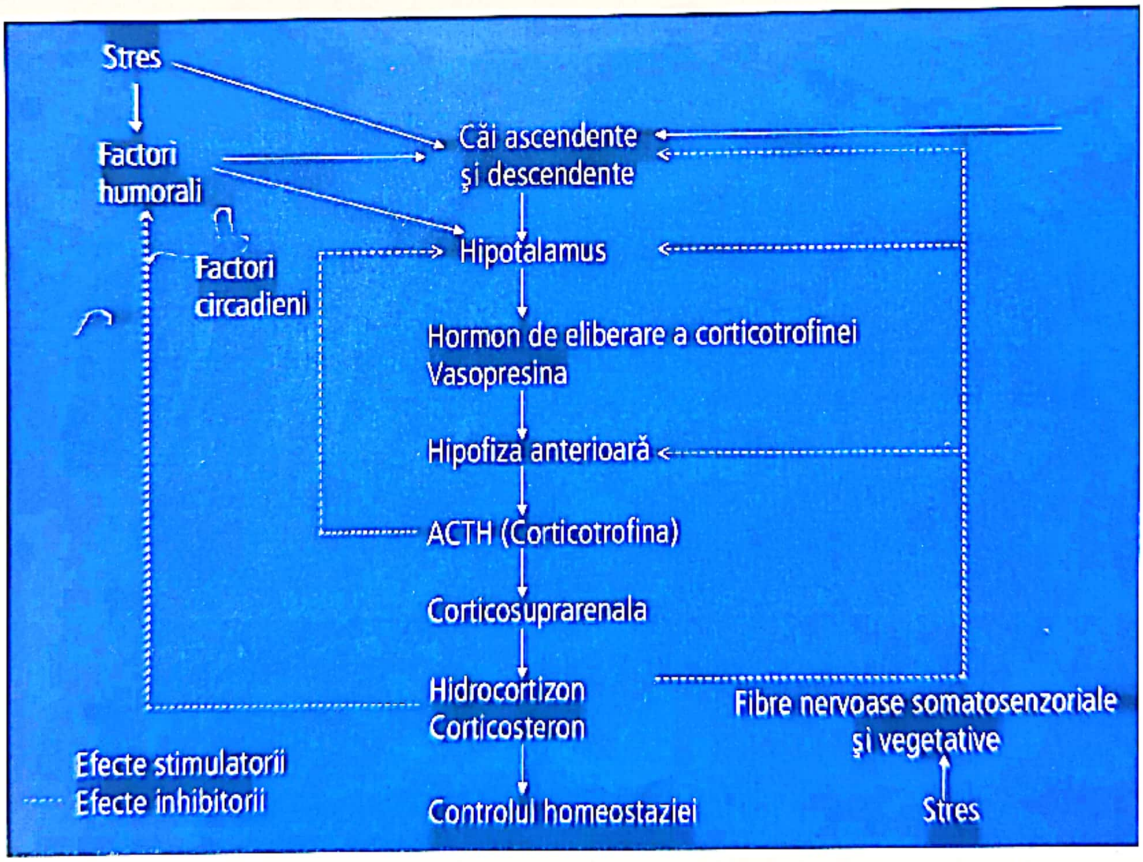


Fig. 6. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (HHCS) (modificat după A.M. Cowell & J.C. Buckingham, 2001)

Scanned with OKEN Scanner

Mimarea ritmului de secreţie circadiană a glucocorticoizilor

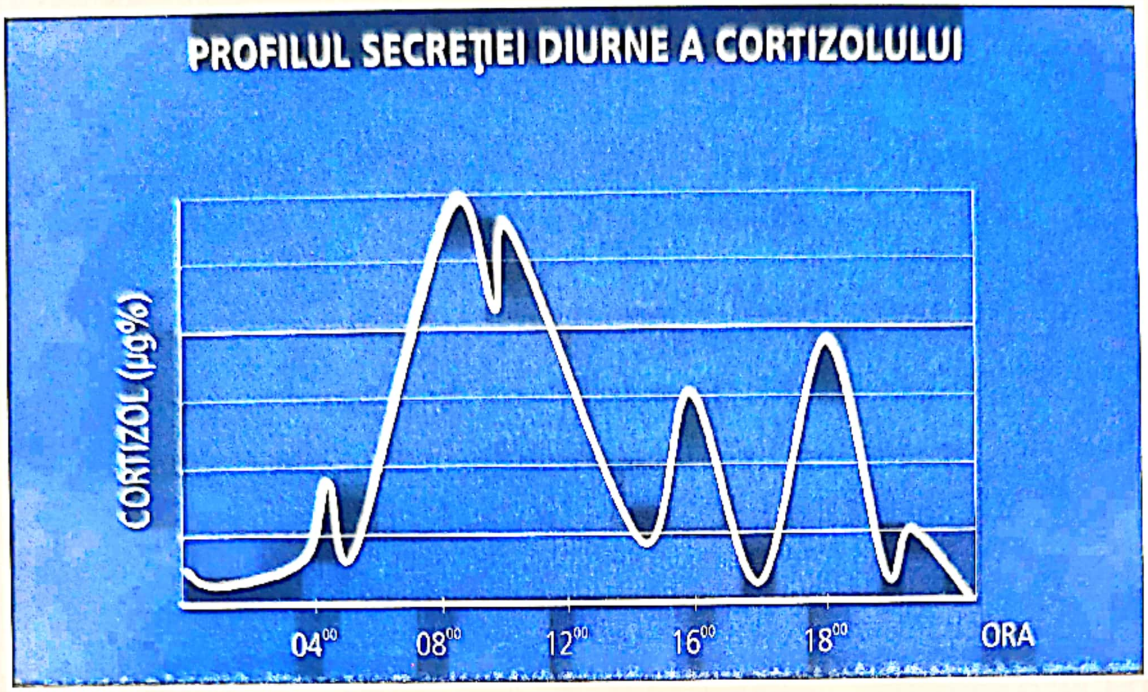


Fig. 7. Secreţia circadiană a cortizolului

După un concept general acceptat, mimarea profilului secreţiei diurne a cortizolului este cheia strategiei de reducere a efectelor adverse ale glucocorticoizilor.

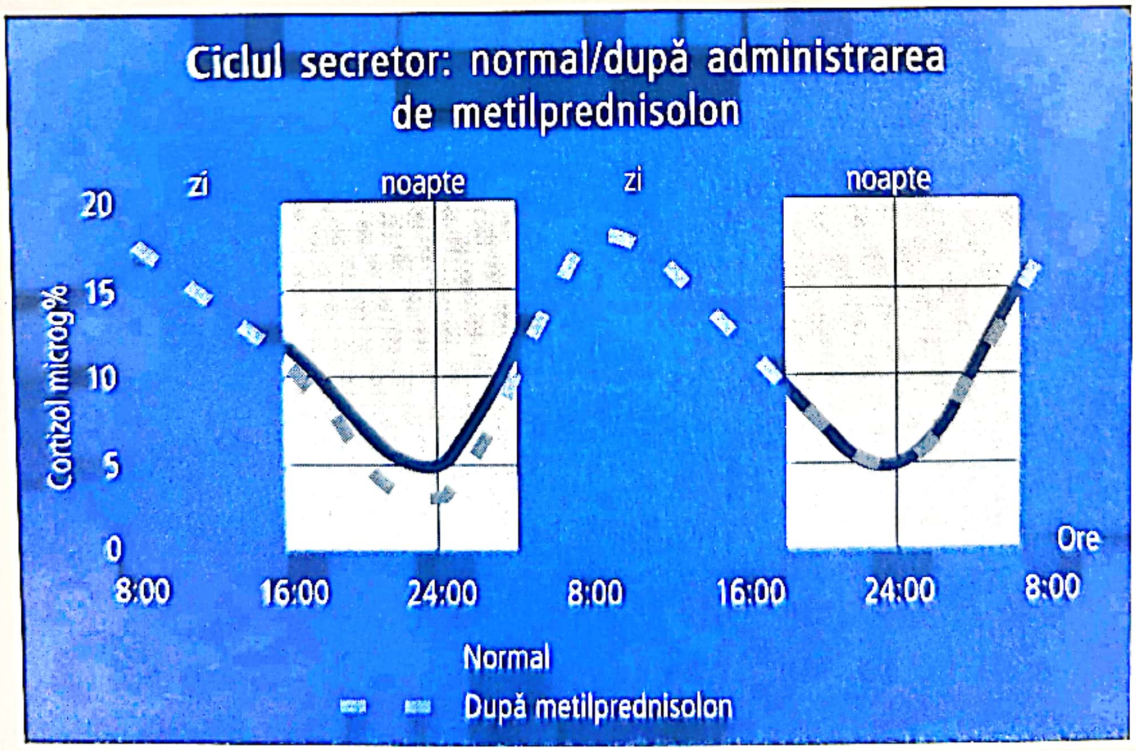


Fig. 8. Curbele circadiene ale secreţiei de cortizol
în condiţii fiziologice şi după administrare de metilprednisolon

Scanned with OKEN Scanner

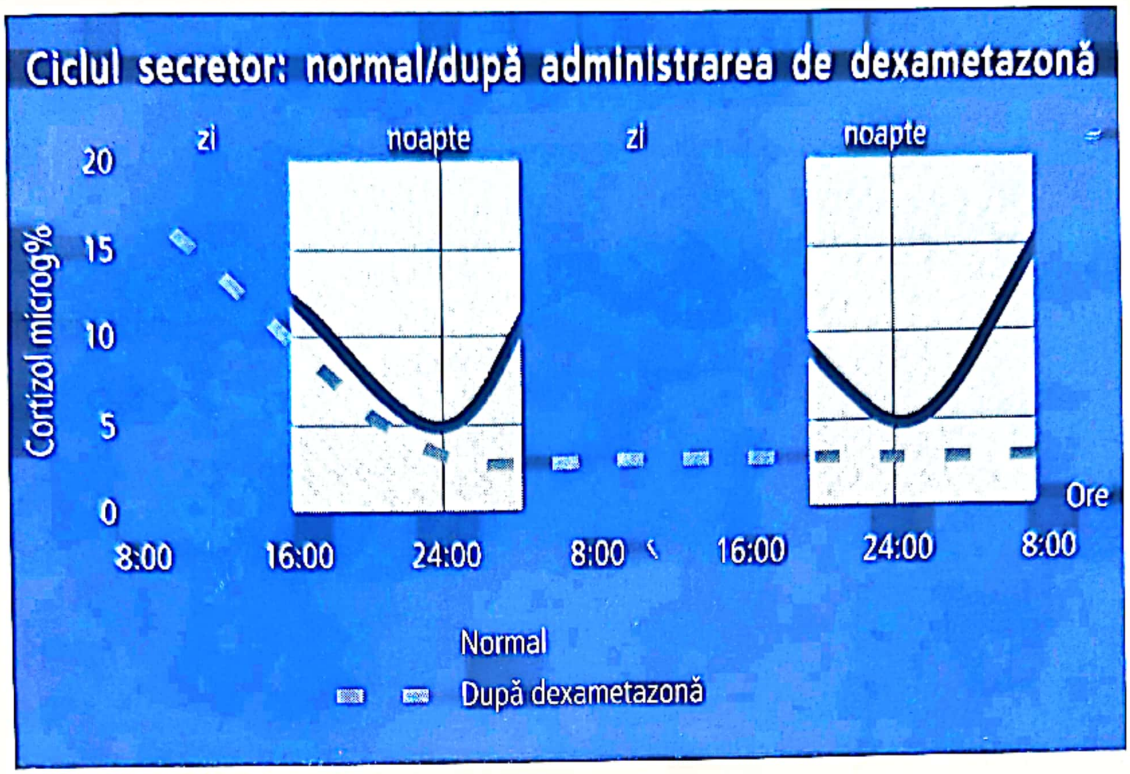


Fig. 9. Ciclul secretor normal şi după dexametazonă

După administrare de dexametazonă, corticoid cu durată lungă de acţiune, profilul secreţiei de cortizol se modifică dramatic.

EFECTELE GLUCOCORTICOIZILOR ASUPRA METABOLISMULUI OSOS

Unele dintre efectele adverse aproape inevitabile ale glucocorticoizilor se exercită asupra metabolismului osos: majoritatea sunt efecte negative, cu fracturi consecutive, necroză osoasă aseptică etc. În fig. X sunt prezentate corelativ efectele glucocorticoizilor asupra proceselor şi mecanismelor de formare şi resorbţie osoasă, bilanţul acestor procese ducând la reducerea masei osoase, cu consecinţele menţionate.

Scanned with OKEN Scanner

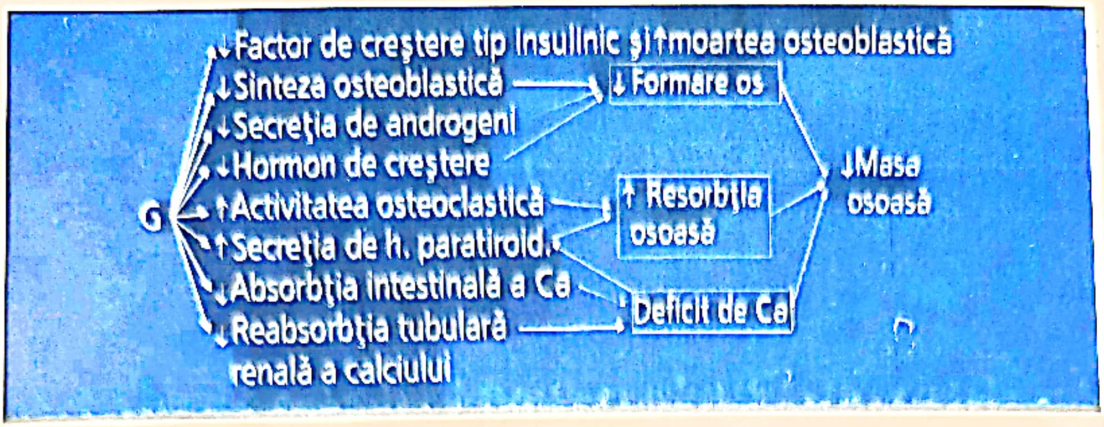


Fig. 10. Mecanismele efectelor glucocorticoizilor asupra metabolismului osos

Sunt menţionate şi exemplificate în continuare măsuri generale şi mijloace medicamentoase recomandate în profilaxia efectelor adverse ale glucocorticoizilor asupra metabolismului osos.

Profilaxia efectelor G asupra metabolismului osos

- **Măsuri generale:**
  - **Determinante:**
    - doza, durata tratamentului, mod şi scheme de administrare a G, mod de viaţă
    - doza minimă eficientă
    - dacă este posibil – preparate topice
    - G cu t½ scurt
    - administrare alternantă (nu previne osteoporoza)
    - oprirea fumatului, alcoolului, menţinerea activităţii fizice
- **Profilaxie medicamentoasă:**
  - Combaterea efectelor asupra transportului calciului la nivel intestinal şi renal
    - vit. D + Calciu (eficienţă controversată!)
    - Diuretice tiazidice (absorbţie intestinală crescută de Ca^{2+} şi eliminare urinară scăzută de Ca^{2+}) + Amilorid
  - Compuşi antirezorbtivi
    - Modulatori selectivi ai R estrogenici (Tamoxifen, Raloxifen)
    - Calcitonina (cost ridicat, efecte adverse numeroase)
    - Bifosfonaţii (eficienţă crescută, cost ridicat)
  - Compuşi anabolizanţi osoşi
    - Hormon de creştere
    - Fluorura de sodiu
    - Hormon paratiroidian

    } Rezultate neconcludente pe termen lung; tratament adjuvant

Tabel XVII. Măsuri de prevenire a efectelor glucocorticoizilor asupra metabolismului osos

Scanned with OKEN Scanner

Aceste măsuri sunt toate discutabile, având adesea însă eficienţă semnificativă. Vitamina D nu are un efect semnificativ în profilaxia osteoporozei. Pentru bifosfonaţi raportul cost/eficienţă este adecvat, în ciuda costului ridicat.

După cum rezultă, toate măsurile şi mijloacele medicamentoase prezentate sunt discutabile. Coroborarea acestora cu o adecvată monitorizare a tratamentului de lungă durată cu glucocorticoizi poate reduce la minim efectele adverse şi consecinţele, uneori dramatice pentru pacient.

PRECAUŢII ÎN UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

În tabelul XVIII sunt prezentate, după un tratat de referinţă (Martindale 1999), măsuri şi precauţii în utilizarea terapeutică a glucocorticoizilor în diferite condiţii clinice sau în asocieri morbide.

Precauţii în utilizarea G (după MARTINDALE, 1999)

SISTEMIC	CONDIŢIA CLINICĂ	MĂSURI PREVENIRE
	A. Insuficienţă cardiacă congestivă	Grijă specială
	Infarct miocardic recent	
	HTA	
	Diabet	
	Epilepsie	
	Glaucom	
	Hipotiroidism	
	Insuficienţă hepatică	
	Osteoporoză	
	Ulcer peptic	
	Psihoze, tulb. afective	
	Insuficienţă renală	
	B. Copii (întârziere creştere)	Administrări prelungite rar justificate
	C. Vârstnici	
	D. Infecţii acute	Indicaţie corectă Asoc. cu antibioterapie adecvată
	E. TBC (activă sau latentă)	Rareori, numai ca medicaţie adjuvantă la tratamentul antiTBC
	F. Inf. virale (G cresc receptivitatea)	

Tabelul XVIII. Precauţii în utilizarea glucocorticoizilor

Scanned with OKEN Scanner

Alte măsuri de prevenire

- Examinare repetată
- Reducerea Na^+
- Suplimentarea Ca^{2+}, K^+
- Monitorizarea ingestiei-excreţiei de fluide
- Monitorizarea greutăţii corporale
- Dureri lombare
- Administrarea i.v. rapid, doze mari →posibil colaps C-V
- Local: nu pe suprafeţe mari, fără pansament ocluziv, se evită durata mare (mai ales la copii)

Dintre precauţiile recomandate constatăm că cele mai multe sunt la îndemâna medicului practician în ambulator, cu condiţia unei monitorizări adecvate a pacientului.

Prezentăm o variantă de ghid de administrare sistemică a glucocorticoizilor, cu evidentă tentă practică, utilizabilă fără dificultate în terapia ambulatorie cu glucocorticoizi.

Ghid pentru administrarea sistemică a glucocorticoizilor (G)

- Terapia cu G cu durata <10 zile poate fi întreruptă brusc sau în 3-4 zile
- Administrarea este preferabil să se facă în doză unică la ora 8 dimineaţa
- O întrerupere treptată (adică scăderea cu 10% a dozei la 10 zile interval) este indicată în terapia cu G de lungă durată
- La copii G scad ritmul de creştere şi este preferabil să fie administraţi alternant
- În terapia cu G (mai ales de lungă durată) este esenţială monitorizarea greutăţii corporale, TA, statusului psihic, K sanguin, glicemiei
- În tratamentul de lungă durată cu G se previne osteoporoza prin administrarea de vitamina D, calciu şi/sau bifosfonaţi
- În caz de antecedente de TBC este indicat să se înceapă un tratament preventiv, concomitent cu G
- Administrarea injectabilă de G poate fi considerată ca o soluţie de ultimă instanţă

Tabel XIX. Ghid orientativ pentru administrarea sistemică a glucocorticoizilor

Scanned with OKEN Scanner

Fiind o clasă de compuşi cu efecte polimorfe şi de mare semnificaţie, în mod inevitabil glucocorticoizii generează diferite tipuri de interacţiuni medicamentoase cu alţi compuşi administraţi în asociere.

Interacţiuni medicamentoase ale G

Medicament asociat	Mecanismul interacţiunii	Consecinţe
Barbiturice Carbamazepina Fenitoina Primidona Rifampicina	Inducţie enzimatică microzomală Creşterea metabolizării corticoizilor	Reducerea efectelor G Corectarea dozelor
Tiazidice Bumetanid Xipamida Furosemid	Sinergism Depleţie de potasiu	Corectarea pierderilor de potasiu
Analgezice – Antiinflamatoare	Sinergism Efecte adverse digestive	Protecţie digestivă Evitarea asocierii
Anticoagulante	Efecte opuse Efect procoagulant al G	Efect impredictibil Se monitorizează atent efectele
Antidiabetice	Efecte opuse Hiperglicemie - G	Corectarea dozei antidiabetice
Ketoconazol	Inhibarea secreţiei CSR	Scade metabolizarea G Intensifică efectul supresor al G asupra CSR Reducerea dozei de G
Indinavir Atracurium Pancuronium	Antagonism Mecanism neelucidat	Uneori creşterea dozei curarizante

Tabel XX. Interacţiuni medicamentoase ale glucocorticoizilor

În acest prim capitol am încercat să facem o sinteză, uşor de parcurs, a datelor esenţiale actuale privind bazele utilizării terapeutice a glucocorticoizilor sub aspectul mecanismelor efectelor la nivel celular şi molecular, a efectelor la diferite nivele funcţionale, a efectelor adverse, a măsurilor de prevenire a acestora pe baze raţionale, a interacţiunilor medicamentoase ale G etc.

În capitolele următoare sunt prezentate utilizările terapeutice distincte, în diferite domenii ale patologiei, pe baza experienţei contemporane şi personale a autorilor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Brody Th., Larner J., Minneman K.P.: Human Pharmacology, Mosby, St. Louis, 1998
2. Buttgereit F., Burmester G.R., Brand M.D.: „Bioenergetics of imune functions: fundamental and therapeutic aspects", *Immunol. Today,* 21, 4: 192-199, 2000
3. Carlig Valentin, Voicu Victor, Bădulescu Florinel. Farmacologie: vol. II, Edit. AIUS, Craiova, 1998
4. Carltedt-Duke J.: „Glucocorticoid Receptor ß: view II" *TEM* 10, 8, 339-342, 1999
5. Cato L.C.B., Wade E.: „Molecular mechanism of antiinflamatory action of glucocorticoids" *Bio Essays* 18, 5, 371-378, 1996
6. Funder J. W.: „Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: Biology and clinical relevance" *Annu.Rev. Med.* 48, 231-240, 1997
7. Glass Ch. K., Rose D. W., Rosenfeld M.G.: „Nuclear receptor coactivators" *Current Opinion Cell Biol.* 9, 222-232, 1997
8. Goodman Gilman's: The Pharmacological basis of Therapeutics, Mc Graw-Hill Med. Publ. Div., N.Y., 2001
9. Goulding N.J., Flower R.J. (Editors): Glucocorticoidsl, Birkhäuser Verlag, Basel, 2001
10. Hall E.D.: „The neuroprotective pharmacology of methyl prednisolone", *J. Neurosurg.* 76, 13-22, 1992
11. Karin M., Liu Z.G., Zandi E.: „AP-1 function and regulation", *Current Opinion Cel Biol.* 9, 240-246, 1997
12. Lindzei J., Korach K.S.: „Steroid Hormons", Endocrinology: basic and clinical principles, Humana Press, N.J., 1997
13. Martindale, The Extra Pharmacopaeia, Pharmaceutical Press, London 1999
14. Mc Ewen B., De Leon M.J., Lupien S.J., Meaney M.J.: Corticosteroids, the aging brain and cognition: *TEM,*10/3, 92-96, 1999
15. Melmon and Morrelli's: Clinical Pharmacology, Mc Graw-Hill Med. Publ. Div., N.Y., 2000
16. Peltz G. „Transcription factors in imune-mediated disease" *Current Opinion Biotech.* 8, 467-473, 1997
17. Thompson E. Brad: „Mechanism of T-cell Apoptosis induced by Glucocorticoids", *TEM* 10, 9, 353-342, 1999
18. Webster J.C., Cidlowski: „Mechanism of glucocorticoid receptor-mediated repression of gene expression" *TEM* 10, 10, 396-402, 1999
19. Winoto: „Cell death in the regulation of imune responses", *Current opinion immunol.* 9, 265-270, 1997

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

ALERGOLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. JEANA RODICA RADU

Corticoterapia sistemică – – indicaţii terapeutice în bolile alergice

Prof. Dr. Jeana Rodica Radu
Catedra de Alergologie, U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

I. BOLILE ALERGICE, REACŢIILE DE HIPERSENSIBILIZARE ŞI INFLAMAŢIA DIN BOLILE ALERGICE

Bolile alergice, cunoscute şi ca boli de hipersensibilizare, sunt afecţiuni larg răspândite, evidenţiate prin manifestări clinice diverse şi polimorfe. Ele pot fi *reprezentate sistemic* (pluriorganic) sau sunt *exprimate limitat*, cel puţin aparent la nivelul unui singur teritoriu afectat.

Independent de localizarea şi gravitatea lor evolutivă, bolile alergice sunt o consecinţă a impactului între un *mediu* variat şi neagresiv pentru indivizii normali (vezi bolile atopice) sau modificat şi solicitant pentru sistemul imun (aşa cum se întâmplă în celelalte stări de hipersensibilitate) şi *particularităţile individuale de răspuns la aceste contacte.*

Variabilitatea antigenilor (alergenilor) şi a posibilităţii de răspuns imun prin anticorpi particulari din clasa IgE sau din clase caracteristice şi răspunsurile imune normale (de tip IgM şi IgG), precum şi prin limfokine rezultate din activarea imună a limfocitelor T, diferenţiază cele patru tipuri clasice, descrise de Gell şi Coombs, de reacţii imune patologice (tabelul I).

BOLILE ALERGICE/BOLI DE HIPERSENSIBILIZARE

Tip reacţie	Denumire	Mecanisme - mediere	Tipuri de boală
• tip I	imediată anafilactică reaginică	limfocit Th_2, Ac IgE infiltrat eozinofilic „cascadă" alergică	boli atopice anafilaxie
• tip II	citotoxică citolitică	anticorpi IgG, IgM de supraf. celulară liza celulară prin C/ADCC	citoliza imună nefrita nefrotoxică Sd. Goodpasture
• tip III	prin complexe imune	complexe imune în exces de Ag, depunere CI ţesuturi agresiune tisulară	boala şi sd. tip boala serului GN poststrept. alveolite de HS unele colagenoze
• tip IV	tardivă celulară	APC, limfocite Th_1 secreţie limfokine activare macrofag	dermatita contact alergică dermatita atopică (combinat cu tip I)

Tipul I de reacţie este cunoscut şi ca: reacţia de hipersensibilizare de tip imediat, reaginică sau IgE mediată. Este un răspuns imun exagerat prin anticorpi particulari din clasa IgE în condiţii de expunere naturală la alergeni obişnuiţi din mediul înconjurător, neagresivi pentru indivizii normali, dar sensibilizanţi pentru unii subiecţi cu această predispoziţie genetică.

Schematic, succesiunea evenimentelor din reacţia de hipersensibilitate tip I se particularizează prin:

– *etapa de sensibilizare,* iniţiată de un prim contact cu alergenii şi finalizată prin secreţia anticorpilor specifici antialergeni ce aparţin clasei IgE; aceştia se ataşează prin fragmentele Fc pe receptorii specifici tip FcεRI de mare afinitate, în principal pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor şi prin receptori de tip FcεRII (CD23) de mică afinitate, pe suprafaţa eozinofilelor, macrofagelor, plachetelor etc. şi

– *etapa răspunsului imun mediat de IgE* care este iniţiată de recontactul organismului cu alergenul sensibilizant. Acest răspuns imun este un veritabil răspuns inflamator, secvenţiat temporal în funcţie de intensitatea şi durata expunerii la alergeni, fiind caracterizat de evenimentele *fazei precoce* şi *tardive* şi de evenimentele *fazei de cronicizare.*

Scanned with OKEN Scanner

Întreg procesul inflamator (de la etapa sensibilizării şi până la manifestarea bolilor alergice reaginice) este dependent de imbalanţa profilului citokinelor TH1/TH2, în favoarea celor din urmă. Reacţia de hipersensibilizare de tip I, particularizată printr-un răspuns imun umoral special, reprezintă substratul ***bolilor atopice*** (rinoconjunctivite alergice, astm bronşic alergic, urticarie IgE mediată, dermatita atopică) şi al *bolilor anafilactice*.

Tipul II de reacţie, identificat şi ca **reacţie de hipersensibilitate citotoxică, citolitică, complement-dependentă**, este un răspuns inflamator datorat conflictului între epitopii imunalergeni particulari fixaţi pe suprafaţa anumitor celule şi anticorpii corespondenţi, proces finalizat prin liza celulei portante de antigen.

Fenomenul de liză celulară este datorat antrenării cascadei complementului, activat pe cale directă sau alternă şi este prezent în entităţi clinice de tipul **citolizelor imune (anemie, leucopenie, trombocitopenie), nefritei nefrotoxice, sindromului Goodpasture** etc.

Mecanismele lizei celulare sunt variabile şi includ participarea:

– anticorpului (numai el însuşi sau în colaborare cu unele componente ale complementului) care opsonizează celula ţintă (după ce a fost făcută susceptibilă de înglobarea într-o celulă fagocitară); fagocitul foloseşte fie un receptor pentru fragmentul Fc din anticorpul prefixat pe celula ţintă, fie un receptor pentru complement (CR), care fixează fracţiunea C3b exprimată pe suprafaţa celulei antigen ca urmare a impactului între anticorp şi epitopii de suprafaţă;

– celulelor K (killer), dotate cu receptori pentru fragmentul Fc al anticorpului ataşat în prealabil pe epitopii aflaţi pe suprafaţa celulei antigen, cu declanşarea citolizei anticorpo-dependente (ADDC);

– lizei „pasive" a celulei ţintă, mediată de complexul C5b, 6, 7 al complementului, care induce exprimarea complexului de atac al membranei pe celulă, ceea ce permite şi extinderea procesului lezional la celulele din vecinătate.

Anticorpii întâlniţi în reacţia de hipersensibilitate de tip II aparţin claselor IgG şi IgM.

Reacţia de hipersensibilizare de tip III este definită ca **reacţia de hipersensibilizare prin complexe imune** scăpate de fagocitoză; formarea complexelor imune în exces de antigen facilitează depunerea acestora în vasele mici pe suprafaţa endoteliului vascular; ele generează, prin intensificarea procesului inflamator secundar, agresiunea tisulară. Complexele imune sunt agregate de dimensiuni medii şi mici ce includ un fragment de alergen, un anticorp specific alergenului (de regulă din clasele IgM sau IgG) şi o subfracţiune de complement (C1a sau C3b).

Procesul inflamator rezultat este secvenţial şi constă în:

– activarea plachetară cu formarea de microtrombi şi eliberarea de mediatori vasoactivi

– activarea complementului (eliberarea anafilatoxinelor C3a şi C5a, pe cale clasică sau alternă), continuată cu activarea mastocitelor, chemoatracţia sau activarea neutrofilelor, activarea macrofagelor şi eliberarea de monokine ca IL1 sau TNFα, sumate cu intervenţia moleculelor de adeziune.

Afecţiunile reprezentative pentru tipul de răspuns inflamator datorat hipersensibilizării de tip III sunt: boala serului şi sindroamele tip boala serului, glomerulonefrita poststreptococică, alveolitele de hipersensibilizare, unele colagenoze (LED, PCE, dermatomiozita, pemfigoidul bulos).

Reacţia de hipersensibilizare de tip IV este numită şi **reacţie de hipersensibilizare tardivă sau celulară**. Iniţierea procesului imun este dependentă de tipul particular de intervenţie a celulelor prezentatoare de antigen, de limfocitele TH1 şi limfokinele secretate de ele, precum şi de modalităţi particulare de implicare a macrofagelor.

Acest tip de reacţie de hipersensibilizare nu implică şi răspunsul imun umoral (de secreţie de anticorpi).

Antigenele ce induc acest tip de răspuns imun sunt agenţi infecţioşi (capabili de a induce infecţii cronice şi granuloame, reactivări periodice şi descărcări în circulaţie, cum ar fi: *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Brucella*), protozoare patogene (*Leishmania, Toxoplasma, Tripanosoma, Plasmodium*), antigene tumorale, antigene de grefă heterotransplantată, alergene particulare sensibilizante pe cale respiratorie şi cutanată.

Celulele efectorii sunt reprezentate de două subseturi de limfocite: CD4+ (TH1) şi CD8+ (T citotoxice), secretoare de IL2, IFNγ şi IL12, precum şi de celulele prezentatoare de antigen şi de macrofage, ce secretă IL1.

Scanned with OKEN Scanner

Dermatita alergică de contact, dermatita atopică (al cărei mecanism patogenic asociază şi tipul I de reacţie de hipersensibilizare), fenomenul Koch, bolile granulomatoase şi cele induse de protozoare, respingerea heterografelor, toate aceste exemple sunt datorate reacţiei de hipersensibilizare de tip IV.

II. PARTICULARITĂŢILE INFLAMAŢIEI DIN BOLILE ATOPICE

Spectrul bolilor atopice include cele mai răspândite boli alergice (vezi fig. 1).

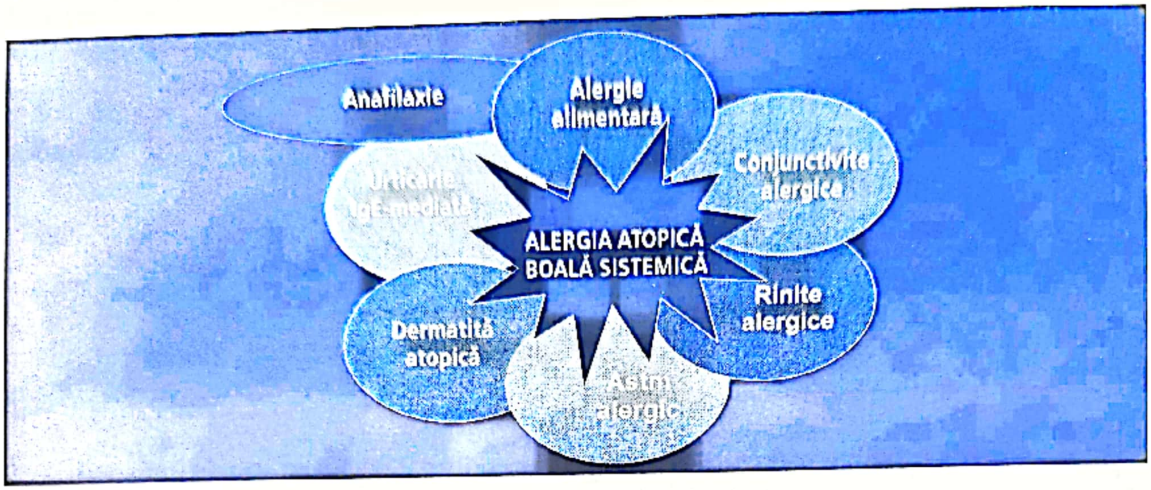


Figura 1. Spectrul bolilor alergice/atopice

Bolile atopice au ca substrat inflamaţia alergică IgE mediată, fenomen indus de reexpunerea la alergen şi rezultat prin activarea în cascadă a numeroase celule rezidente sau migrate ca urmare a conflictului antigen-anticorpi specifici.

La acest proces participă celulele cu funcţie imunitară (limfocite, mastocite), celulele rezidente (celule endoteliale şi epiteliale) şi celulele migrate/chemoatractate (eozinofile, neutrofile, mastocite, bazofile, plachete etc.) (fig. 2).

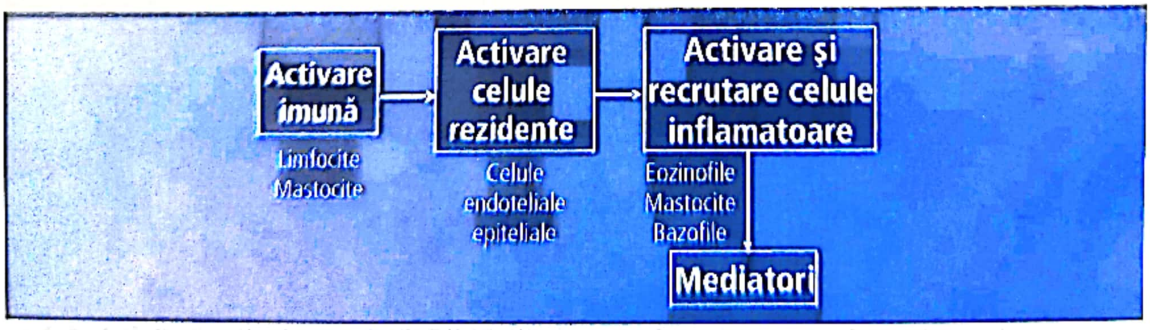


Figura 2. Bazele celulare ale inflamaţiei alergice

Cascada de activare celulară implică, într-o *fază precoce* (fig.3), penetrarea alergenului pe căile naturale de contact cu mediul (tegumente şi mucoase) şi fixarea lui prin epitopi specifici (grupări antigenice determinante) pe fragmentele Fab ale celor două molecule adiacente de IgE, fixate la rândul lor prin fragmentele Fc pe receptorii de mare afinitate FcεRI şi FcεRII ai celulelor portante.

Contactul antigen-anticorpi specifici creează condiţiile activării celulare, urmată de degranulare şi eliberare de mediatori în mediul extracelular.

Scanned with OKEN Scanner

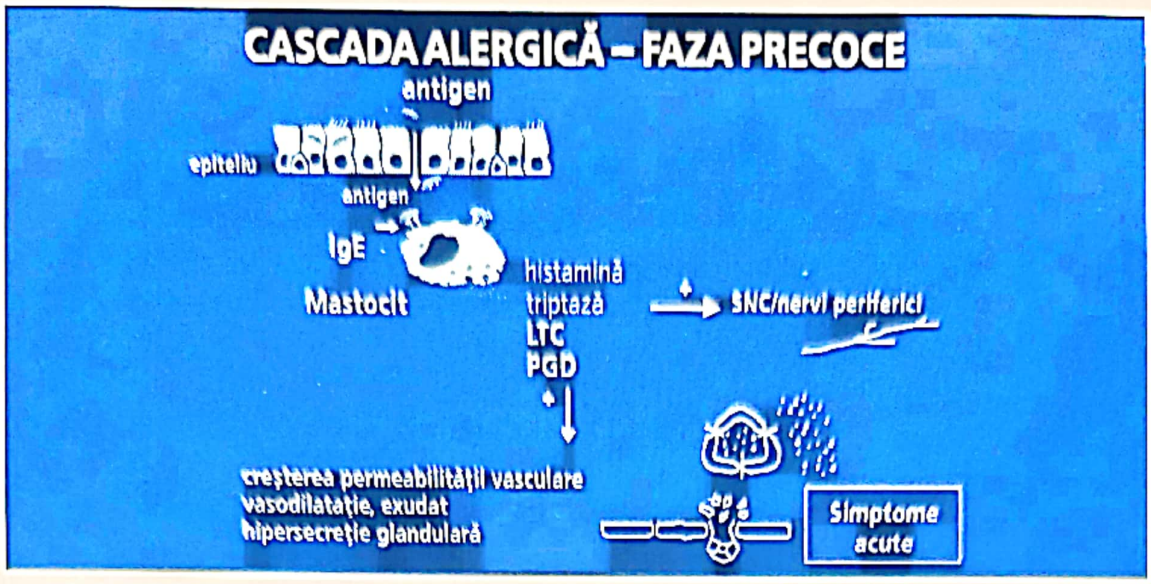


Figura 3. Faza precoce a reacţiei alergice

Degranularea celulară este precedată de o serie de fenomene corelate cu activarea receptorilor, fenomene de tipul influxului de calciu în interiorul citoplasmei, activarea serinproteazei citoplasmatice, creşterea concentraţiei intracelulare de AMPc, dependente de acţiunile ATP-azei, fosfolipazei A2 şi acetil transferazei, şi finalizate prin migrarea granulaţiilor cu mediatori spre spaţiul extracelular şi exocitoză.

În faza precoce a reacţiei de tip I, mastocitele (din mucoase, cutanate, perilimfatice şi perineurale) şi bazofilele sunt activate şi degranulate, eliberând prin exocitoză *mediatori preformaţi*, eliberaţi rapid, ca: histamină şi serotonină (mediatori vasoactivi) şi factori chemoatractanţi pentru eozinofile şi neutrofile, *mediatori cuplaţi la matricea* granulaţiilor celulare: proteaze neutre (triptaza, kinaza, catepsina G, carboxipeptidaza, kininogenaza, hidrolaze acide, peroxidaze, superoxid-dismutaze), proteoglicani (heparine, condroitinsulfat) şi alţi factori proinflamatori, *mediatori neoformaţi* derivaţi de acid arahidonic (prostaglandine şi leucotriene), metaboliţi toxici ai oxigenului (superoxid, peroxid de hidrogen), PAF, adenozină, bradikinine, interleukine şi citokine (IL3, IL4, IL5, IL6, IL11, GM-CSF, TNFα, endotelina-1).

Eliberarea mediatorilor conţinuţi în granule este responsabilă de fenomenele fazei precoce a răspunsului inflamator alergic ce apare la câteva minute/maxim 2 ore de la contactul alergenic. Acestea constau în vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare şi exudare, hipersecreţia glandulară, iritaţia terminaţiilor senzitive, precum şi în iniţierea *fazei tardive,* prin eliberarea factorilor chemoatractanţi şi a citokinelor (fig. 4).

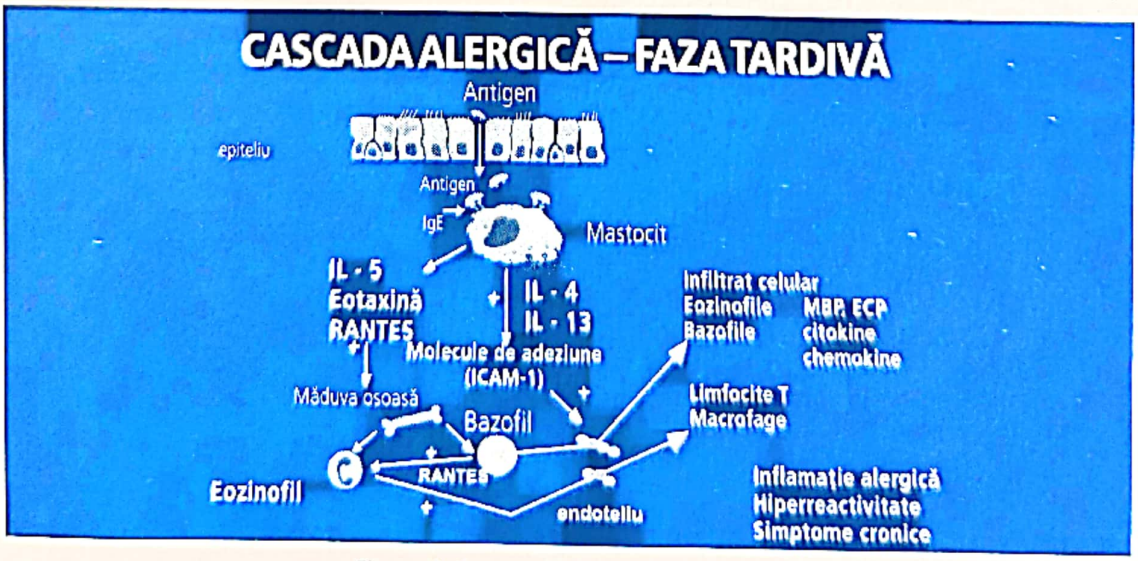


Figura 4. Faza tardivă a reacţiei alergice

Scanned with OKEN Scanner

Mediatori ca leucotrienele, factori ca IL5, eotaxina, RANTES influenţează traficul şi activarea eozinofilelor şi bazofilelor, moleculele de adeziune ca ICAM1, VCAM1 influenţează fenomenele de adeziune intra- şi intercelulară; formarea infiltratului inflamator în care domină eozinofilul este caracteristică fazei tardive a răspunsului inflamator alergic, ce apare la 2-4 →7-8 ore de la contactul alergenic.

Răspunsul inflamator alergic IgE-mediat provocat de expunerea unică, dar masivă la alergen se poate prelungi în timp (până la 24 ore). Cel mai frecvent, din cauza unor provocări naturale sau induse repetat şi prelungit, inflamaţia alergică se cronicizează. Fenomenul cronicizării a fost cert demonstrat în astmul bronşic alergic persistent în care, pe lângă fenomenele de contracţie a muşchiului neted bronşic şi de vasodilataţie, se observă formarea dopului de mucus prin hipersecreţie glandulară, edem prin hiperpermeabilizare vasculară, caracteristice fazei precoce a inflamaţiei alergice, infiltrat inflamator (în special eozinofilic) exprimat în faza tardivă şi fenomene de distrucţie epitelială, hipertrofie/hiperplazie a muşchiului neted bronşic, îngroşarea membranei bazale, hiperplazia glandelor de mucus, elemente ce caracterizează remodelarea în etapa cronicizării întâlnită în astmul bronşic sever (fig. 5).

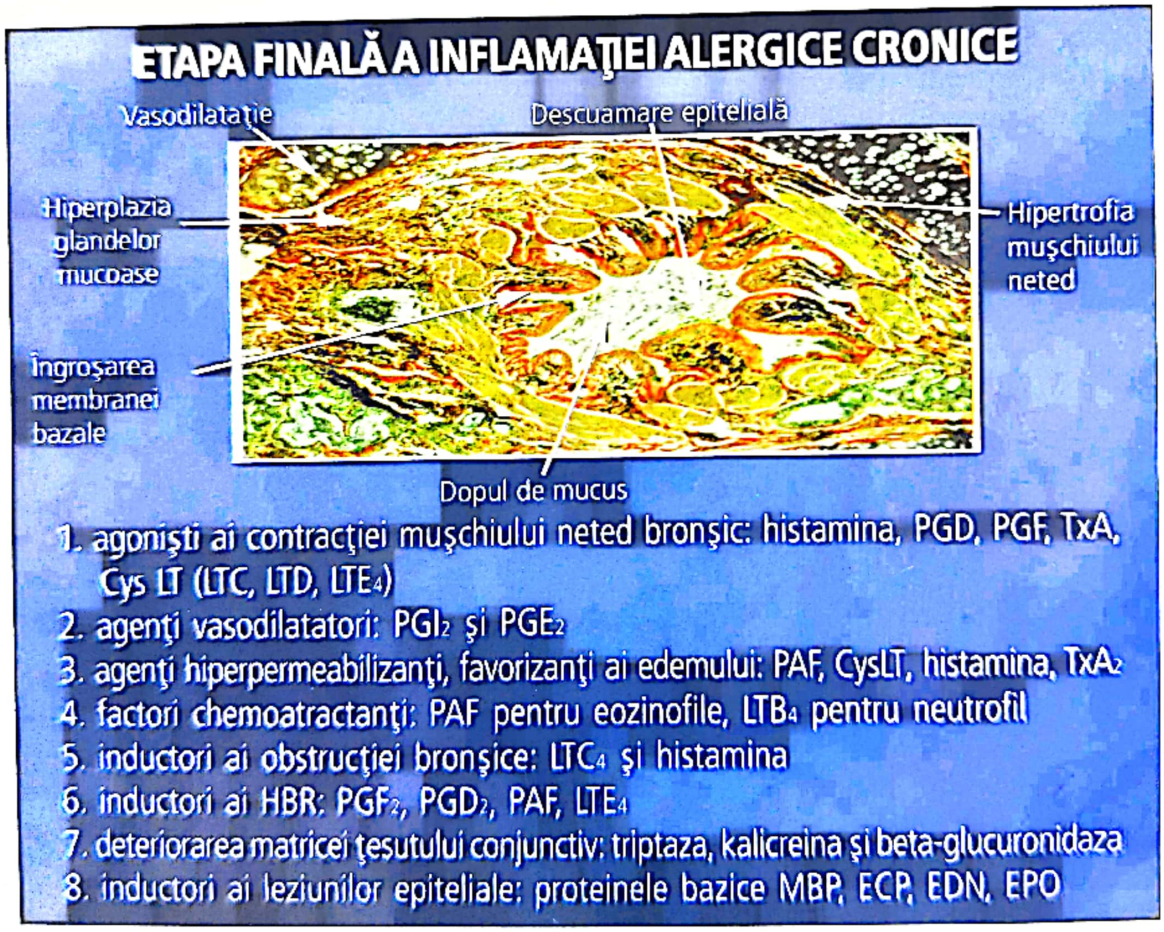


Figura 5. Modelul remodelării din astmul bronşic cronic sever

Scanned with OKEN Scanner

III. GLUCOCORTICOIZII – MEDICAŢIA PRINCIPALĂ DE CONTROL AL INFLAMAŢIEI ALERGICE

Glucocorticoizii reprezintă cea mai eficientă medicaţie de control în toate formele de inflamaţie alergică.

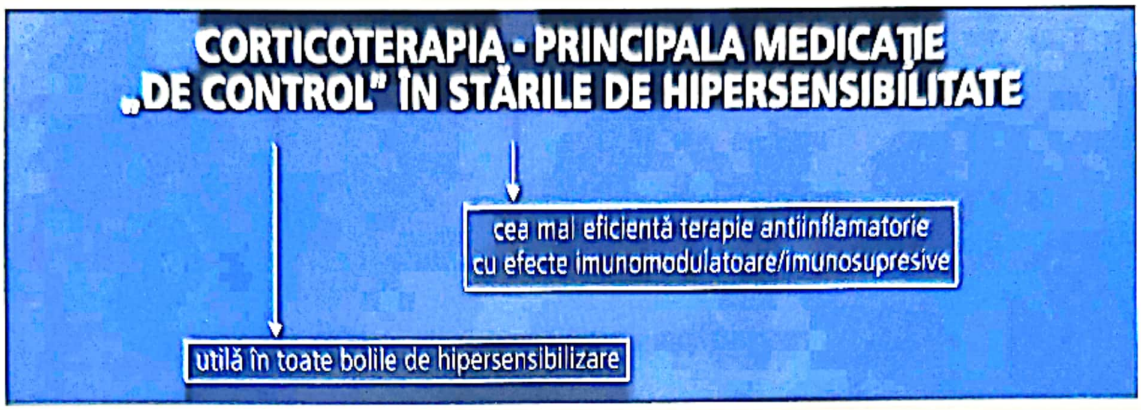


Figura 6.

Plurivalenţa fenotipică, inclusiv de răspuns terapeutic, a bolilor alergice (mai ales a celor atopice) a impus în timp aplicarea unei terapii complexe, adresată multiplelor verigi patogenice, cu un spectru extins de la profilaxie specifică până la terapia genică; acest spectru terapeutic include, pe lângă glucocorticoizi, blocanţi şi competitivi de receptori specifici (antihistaminice, antileucotriene, antifosfodiesterazice, anti PAF, ani VLA4, anti IgE), factori de competiţionare a sensibilizării şi a derulării fenomenului inflamator alergic (vaccinare cu vaccinuri alergenice, stabilizatori ai membranelor celulare), şi am enumerat doar o parte a intervenţiilor actuale de control al verigilor patogenice (fig. 7).

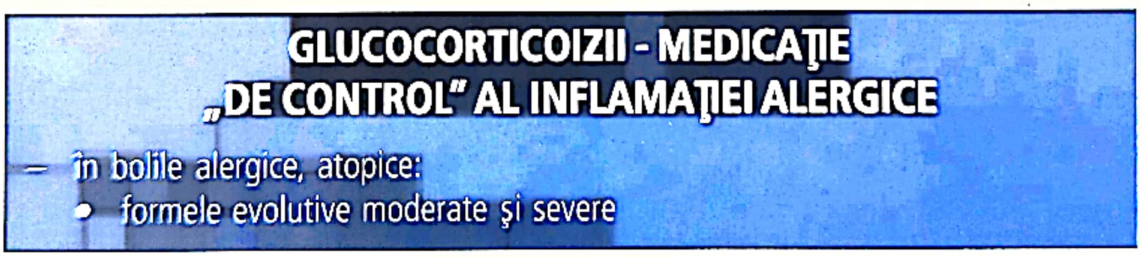


Figura 7.

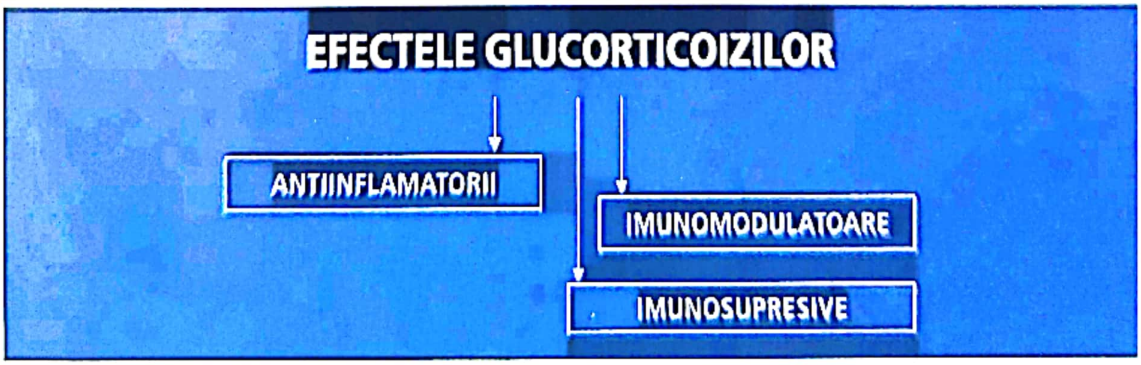


Figura 8. Glucocorticosteroizii - efecte principale

Glucocorticoizii îşi exercită efectele printr-o modalitate complexă de interferare a inflamaţiei alergice, asociată acţiunilor lor antiinflamatorii directe şi acţiunilor imunomodulatoare şi imunosupresive.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele principale de acţiune ale glucocorticoizilor sunt dependente de absorbţie, metabolizare şi penetrarea lor în celulele ţintă la nivelul receptorilor specifici, unici ca tipologie, dar reprezentaţi pe aproape toate celulele organismului.

Glucocorticoizii circulă liberi (forma activă) sau transportaţi de transcortină şi traversează spontan membrana celulei ţintă ce deţine receptori citosolici specifici. În citosol se formează complexul glucocorticosteroid - receptor pentru glucocorticosteroid (GC-GR).

Înainte de legarea de GCS, receptorul este legat de proteine complexe hsp de 23, 56, 70 şi 90 KD care îl fixează specific în citosol. După legarea la GCS, se produce disocierea hsp de receptor şi, astfel, complexul CS-GR migrează în nucleu, unde se leagă (după dimerizare) de ADN la nivelul situsurilor specifice din regiunea promotoare a genelor steroid sensibile, denumite GRE (elemente sensibile la GCS).

Efectele GCS asupra transcripţiei genice se asociază cu **inducţia (activarea)** sau **represia** genei steroid sensibile.

Elementele sensibile la GCS numite *simple* pot avea efecte inductoare (+GRE) sau inhibitoare (nonGRE), în timp ce elementele sensibile la GCS *complexe* necesită prezenţa unor factori de transcripţie nucleari: AP-1 (proteina activă), NF-kB.

Mecanismele moleculare prin care GCS controlează inflamaţia se exercită prin:
- efecte asupra citokinelor proinflamatorii
- inhibarea mediatorilor inflamaţiei
- acţiuni asupra proteinelor antiinflamatorii
- acţiune pe receptori (de ex. β2)
- efecte asupra enzimelor de degradare a mediatorilor proinflamatori
- efecte exercitate asupra moleculelor de adeziune
- intervenţii pe celulele inflamatorii şi rezidente din organele afectate de inflamaţie (vezi tabelul II).

GCS – MECANISME MOLECULARE DE CONTROL AL INFLAMAŢIEI

Efecte pe citokinele proinflamatorii	inhibiţia mediatorilor inflamaţiei	Efecte asupra proteinelor antiinflamatorii
- inhibarea transcripţiei genice şi a sintezei IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL11, IL12, IL13. TNFα, GM-CSF, RANTES, MIP-1α, SCF **Mecanisme de acţiune** - direct între: GC-GR şi nGRE (inhibitor) în regiunea promotoare a genelor steroid sensibile - indirect (interacţiunea cu factori de transcripţie ca NF-KB pentru IL2, IL8, MIP1α, TNFα, IL1β şi AP1 pentru RANTES) - favorizarea sintezei unor ribonucleaze specifice care reduc stabilitatea şi degradarea ARN pentru IL1β, IL3, IL6, GM-CSF - inhibarea sintezei receptorilor pentru citokine (IL-2R etc.)	- inhibarea inducţiei enzimatice a fosfolipazei A2 şi COX2 - modularea efectelor unor mediatori ai inflamaţiei (LTB4, PAF) - reactivarea factorilor de transcripţie NF-kB şi secundar transcripţia proteinelor pentru iNOS şi formarea NO	- stimularea sintezei proteinelor antiinflamatorii (lipocortină 1, antiproteaza SLP1 şi MIF)

Tabelul II. Mecanisme moleculare de control al inflamaţiei exercitate de GCS

Scanned with OKEN Scanner

GCS – MECANISME MOLECULARE DE CONTROL AL INFLAMAŢIEI

Acţiune pe receptori	Acţiuni pe enzimele de degradare a mediatorilor proinflamatori	Efecte pe molecule de adeziune	Efecte asupra celulelor inflamatorii rezidente
- scăderea transcripţiei genice pentru receptori NK - creşterea transcripţiei receptorilor β adrenergici şi creşterea expresiei β2 receptorilor	- creşterea sintezei pentru endopeptidază şi neurochinine - creşterea controlului inflamaţiei neurogene - creşterea sintezei enzimei de conversie	- scad direct sinteza: ICAM1, VCAM1, E-selectinel - scad indirect expresia unor molecule de adeziune prin inhibarea IL1β şi TNFα	- influenţarea exudaţiei plasmatice prin creşterea transcripţiei pentru vasoconstrictină - scăderea numărului eozinofilelor, macrofagelor, mastocitelor, limfocitelor activate - inhibarea migrării leucocitare în focarul inflamator - scăderea duratei de viaţă a mastocitelor şi eozinofilelor prin reducerea apoptozei (blochează IL5, SCF şi GMCSF) - creşte viaţa neutrofilelor (inhibă apoptoza) - inhibă eliberarea mediatorilor şi citokinelor din macrofagele alveolare, eozinofile şi limfocite T - pe celulele epiteliale inhibă IL8, GMCSF şi RANTES, eliberarea NO - refac discontinuitatea epitelială - normalizează răspunsul celulelor colagen formatoare şi previn remodelarea

Tabelul II. Mecanisme moleculare de control al inflamaţiei exercitate de GCS (cont.)

IV. CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ – POZIŢIONAREA ÎN SCHEMELE TERAPEUTICE ACTUALE PENTRU BOLI ALERGICE

Corticoterapia în general, şi corticoterapia sistemică (CTS), în particular, au revoluţionat tratamentul bolilor cu substrat inflamator alergic, CTS fiind încă, la peste jumătate de secol de la prima utilizare, cea mai potentă şi eficientă clasă terapeutică.

O dată cu demonstrarea cronicităţii inflamaţiei din bolile alergice, îndeosebi din cele atopice şi în paralel cu evidenţierea efectelor adverse semnificative ale tratamentului cu corticosteroizi administraţi sistemic, acesta a fost rediscutat şi reconsiderat nu numai în raport cu gradul de eficienţă, ci şi în interfaţă cu siguranţa intervenţiilor terapeutice pe termen lung şi în doze mari.

Entuziasmul iniţial a fost stopat şi s-a creat o veritabilă „fobie" faţă de corticoterapia sistemică, amplificată de apariţia corticosteroizilor topici, aparent lipsiţi de efecte sistemice.

Aşa cum era şi firesc, astăzi atitudinea faţă de utilizarea corticoterapiei sistemice s-a echilibrat.

Asistăm la o repoziţionare corectă a CTS, care face apel la înţelegerea profundă a gradului de severitate evolutivă a bolilor alergice, la necesitatea unei intervenţii antiinflamatorii rapide, spectaculoase şi foarte

Scanned with OKEN Scanner

benefice pe termen scurt în formele acute sau pe termen mediu şi lung în formele cronice acutizate. La acestea se adaugă însuşirea celor mai potrivite modalităţi de înlocuire a CTS cu corticoterapia topică, atunci când evoluţia favorabilă o impune.

CTS se aplică în bolile alergice atopice cu scopul instituirii unui control rapid şi eficient al inflamaţiei alergice şi al consecinţelor acesteia, de aceea a şi fost definită ca terapie de control („controller").

CTS se instituie ca:

– *terapie de urgenţă*, pe termen scurt

– *terapie adjuvantă* – pe durate variabile sau ca

– *terapie de fond* – de durată „controller", în forme evolutive severe, necontrolate/controlate suboptimal de alte tratamente antiinflamatorii, inclusiv corticosteroizi topici (fig. 9).

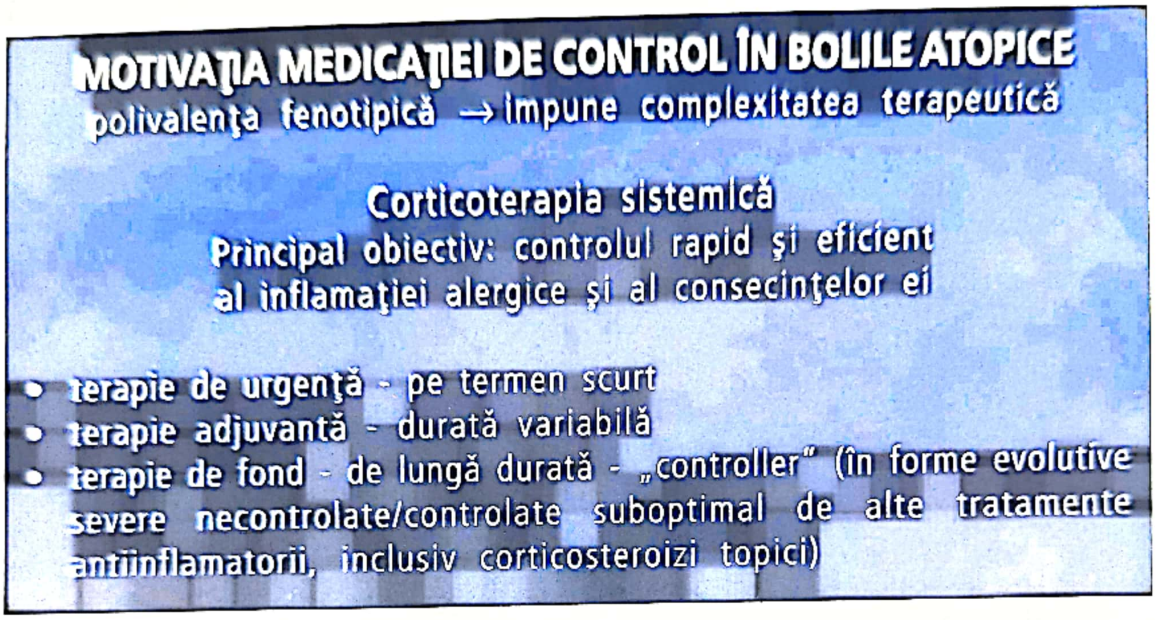


Figura 9.

Principalele efecte ale CTS se bazează pe proprietăţile **antiinflamatorii, imunomodulatorii** şi **imunosupresive** ale corticosteroizilor, corelate cu mecanismele de acţiune la nivel molecular, în nucleul celulei.

Efectele antiinflamatorii şi imunomodulatorii ale CTS sunt bazate, în principal, pe acţiunea indirectă via factori de transcripţie la nivelul regiunii promotoare a unor gene proinflamatorii – **transrepresie** – şi, în măsură mai mică, prin acţiunea directă pe GRE – **transactivarea** – (fig. 10), prin care se realizează:

– interferarea fagocitozei antigenelor de către macrofage şi a mecanismelor de transformare intracelulară a antigenelor;

– blocarea răspunsului inflamator prin prevenirea creşterii permeabilităţii vasculare; în consecinţă, reducerea edemului şi a eliberării diferitelor molecule proinflamatorii în ţesuturi prin vasele sanguine datorită creşterii transcripţiei genice a vasoconstrictinei ca şi inhibării activării bradikininei şi sintezei şi eliberării histaminei din mastocite şi bazofile;

– reducerea adeziunii macrofagelor şi granulocitelor de endoteliul capilar afectat prin inhibarea factorilor chemoatractanţi pentru eozinofile şi a moleculelor de adeziune (ELAM-1 şi ICAM-1 – foarte importante pentru adeziunea neutrofilelor);

– inhibarea efectelor proteazelor neutre, colagenazelor, elastazei şi formării kininelor;

– inhibarea producerii IL-1 (promotor al secreţiei de PGE şi colagenază);

– inhibarea IL-2 şi IL-3 (factori de creştere a limfocitului şi eozinofilului);

– inhibarea IL-6 şi IL-8 (factori chemotactici);

– inhibarea PAF, MIF, INF, TNF, celulelor NK şi CSF.

Scanned with OKEN Scanner

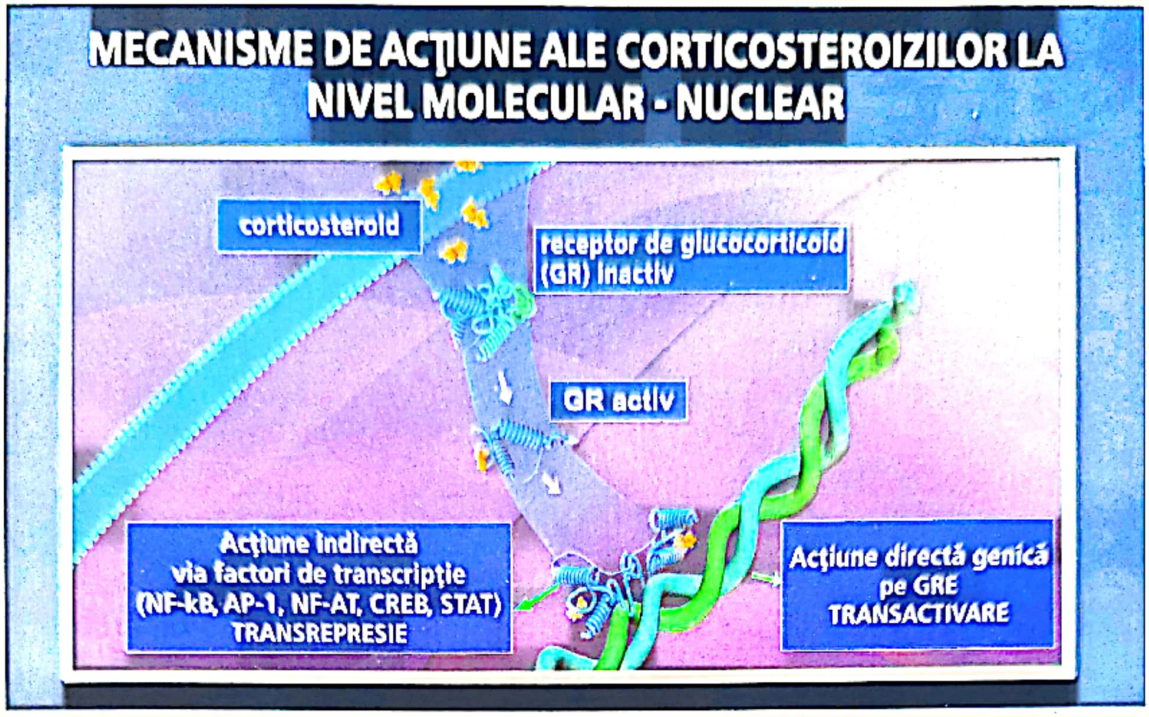


Figura 10.

Efectele imunosupresive ale corticoterapiei sistemice derivă atât din transrepresie cât şi din transactivare. Ele se asociază cu:

– inducerea limfopeniei, prin liza limfocitelor – în special tinere (blaşti) şi a blaştilor leucemici, fapt datorat modificării transcripţiei după cuplarea cu secvenţele reglatoare ale transcrierii unor locusuri genice

– perturbarea capacităţii de reciclare a limfocitelor, în special TH.

S-a remarcat faptul că administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică înainte de contactul antigenic reduce capacitatea de proliferare limfocitară (evaluată prin numărul de blaşti induşi) şi scade producţia de limfokine. Acest ultim efect este maxim în faza extramitotică, ceea ce defineşte corticosteroizii sistemici ca imunosupresori de grupa I (fig. 11).

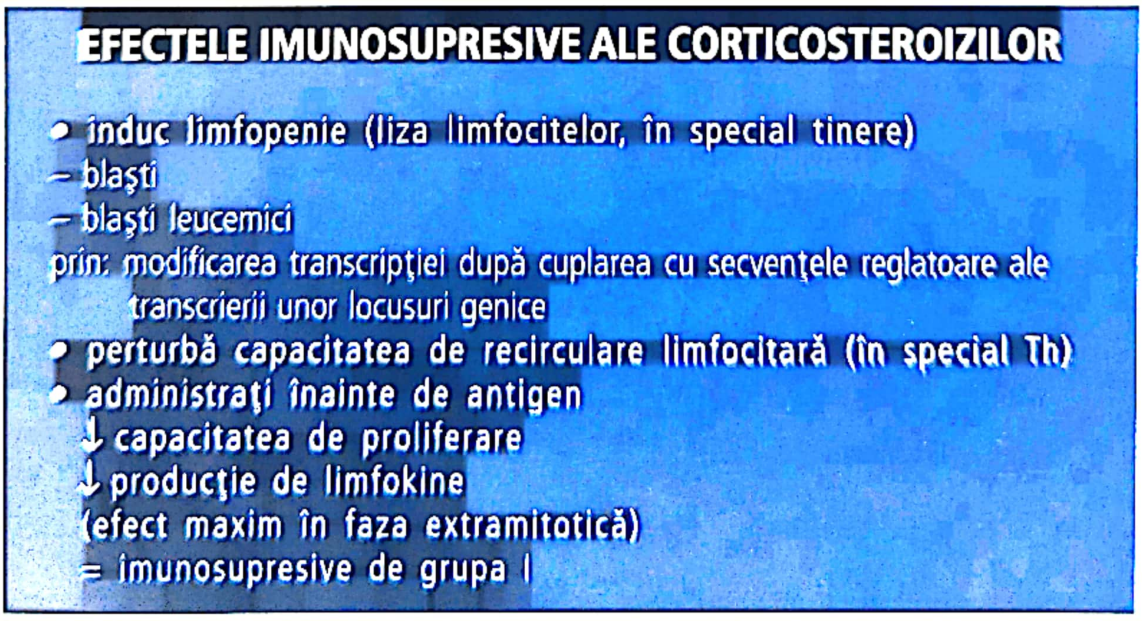


Figura 11.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă efectele benefice, pentru care sunt şi utilizaţi, costeroizii exercită şi numeroase efecte adverse, fiziologice şi patologice (fig. 12), ultimele dependente mai ales de acţiunea de transactivare genică şi în mai mică măsură de cea de transrepresie (fig. 13).

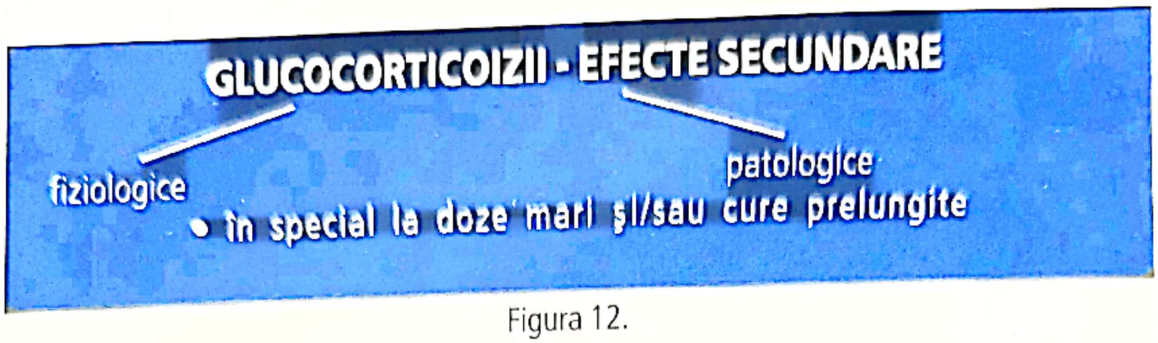


Figura 12.

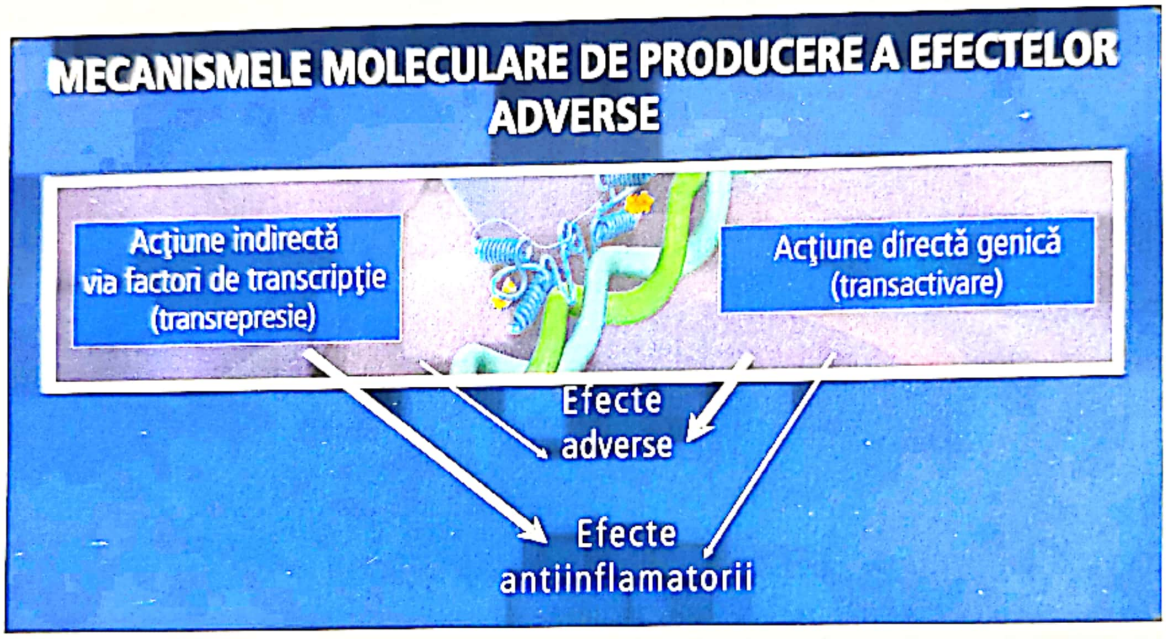


Figura 13.

Atât efectele benefice cât şi efectele adverse (secundare) ale corticoterapiei sistemice se corelează cu stările de „corticosensibilitate" şi „corticorezistenţă".

Corticosensibilitatea (fig. 14) este asociată cu eficienţa clinică a CTS şi derivă din gradul de inhibare a transcripţiei citokinelor proinflamatorii. Determinarea valorilor IL12 şi IL13 în lichidul de lavaj bronho-alveolar pare a fi orientativă pentru caracterizarea corticosensibilităţii în raport cu corticorezistenţa la astmatici. Se ştie că IL12 are un efect potenţial de reducere a inflamaţiei alergice, în timp ce IL13 intervine, ca şi IL4, în guvernarea sintezei imunoglobulinelor E.

Scanned with OKEN Scanner

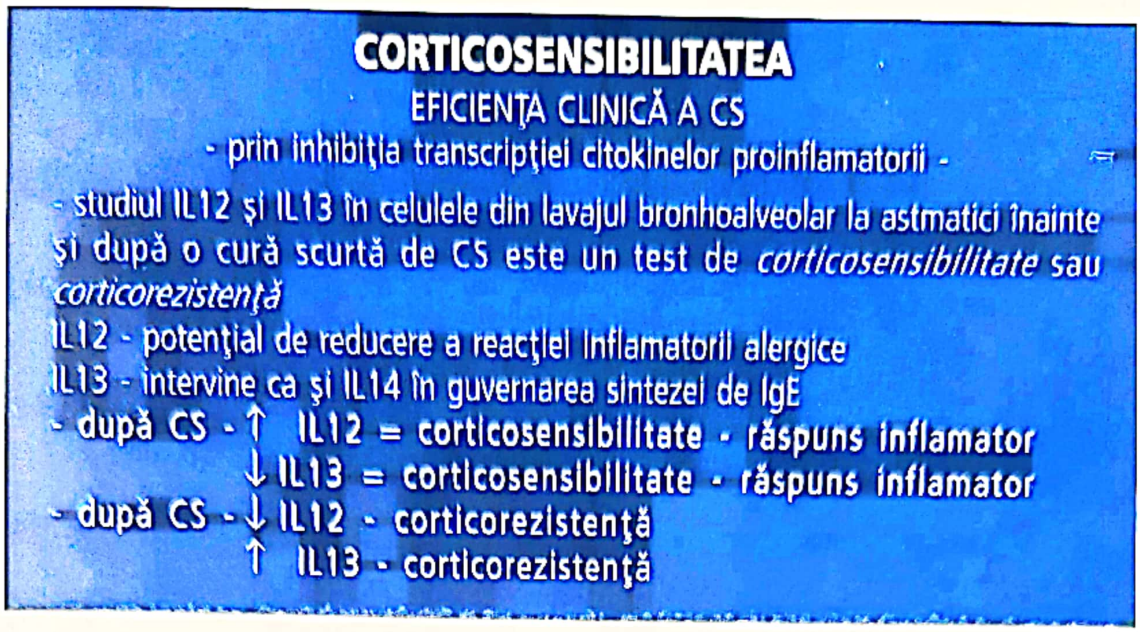


Figura 14.

În timp ce corticosensibilitatea se asociază creşterii IL12 şi reducerii valorilor IL13, în cazul corticorezistenţei trendul este inversat (tabelul III).

Corticosensibilitate	Corticorezistenţa
↑ IL12	↓ IL12
↓ IL13	↑ IL13

Tabelul III. Tendinţele IL12 şi IL13* în corticosensibilitate/corticorezistenţă

Corticorezistenţa necesită o atenţie particulară. Deşi glucocorticosteroizii au un important efect de control al proceselor inflamatorii din bolile alergice, din alte boli inflamatorii sau cu componentă disimunitară la marea majoritate a indivizilor, o mică proporţie din subiecţii trataţi nu atinge rezultatele scontate; la aceştia nu se obţine controlul procesului inflamator şi al simptomatologiei nici la doze mari/cure prelungite de corticosteroizi sistemici.

Mecanismele corticorezistenţei sunt în discuţie, fiind evidenţiate condiţii *genetice (constituţionale)* sau *dobândite,* care justifică apariţia acestei stări care se manifestă prin efecte secundare majore datorate folosirii unor doze excesive de corticosteroizi.

Printre mecanismele steroid-rezistenţei primare sunt amintite:

– constatarea unor anomalii în legarea corticoizilor de receptorii specifici şi a complexului GC-GR la ADN, de pe leucocitele sângelui periferic şi de pe fibroblaşti, aspect ce caracterizează corticorezistenţa primară, extrem de rară, întâlnită în anumite familii şi manifestată prin hipercortizolemie, HTA, hipokaliemie, exces de hormoni androgeni şi lipsa aspectului cushingoid. Au fost descrise şi alte anomalii, cum ar fi reducerea numărului de GR asociată cu ineficienţa mecanismelor antiinflamatorii şi imunomodulatorii ale GCS, situaţie neînsoţită de HTA, hipokaliemie, exces androgenic sau aspect addisonian.

– existenţa unor anomalii farmacocinetice de tipul: clearance crescut, metabolism crescut (prin inducţia enzimelor citocromului P450 după administrarea de rifampicină, carbamazepină), anticorpi antilipocortină -1 (de tip IgG sau IgM), anomalii celulare (majorarea expresiei antigenelor de activare CR1, CR3 şi a moleculelor

* determinate dinamic în cursul corticoterapiei sistemice

Scanned with OKEN Scanner

HLA-DR de clasa II pe celulele mononucleare din sângele periferic), lipsa răspunsului de inhibare a factorului de creştere al coloniilor stimulate cu hidrocortizon în concentraţii $10^{-8} - 10^{-9}$ M, răspuns defectiv proliferativ la PHA al limfocitelor T după administrarea dexametazonei, asociat cu lipsa generării IL1 şi INFγ, anomalii în funcţia GR (interacţiuni între GR şi factorii de transcripţie) prin defect al AP1 şi al activării ei.

Mecanismele steroid-rezistenţei secundare, incomplet elucidate au fost corelate în general cu: inhibarea reglării GR din limfocitele circulante, reducerea densităţii GR prin interacţiuni cu alţi factori de transcripţie ca AP1 şi NF-kB, efectul pe citokine, efectul beta 2 agoniştilor în doze mari (de inducere a steroid-rezistenţei) sau sau unele viroze ce interferă activarea factorilor de transcripţie.

Corticorezistenţa a fost investigată îndeosebi la subiecţi astmatici neresponsivi la doze mari de corticosteroizi sistemici şi a fost asociată cu un număr de anomalii celulare comune tuturor formelor. Dintre acestea citãm:

– număr crescut de celule T activate, neresponsive la CTS
– creşterea expresiei genei pentru IL2 şi IL4 în căile aeriene
– insuficienţa scăderii producţiei anumitor citokine şi mediatori după administrarea CTS
– scăderea expresiei genei pentru interferon γ în căile aeriene
– activarea eozinofilică persistentă
– insuficienţa inhibării proliferării celulelor T indusă de PHA.

Dacă aceste aspecte par comune tuturor formelor de astm corticorezistent, în prezent se remarcă o serie de caracteristici care definesc *heterogenicitatea* acestei afecţiuni (tabelul IV).

Elemente discriminatorii	Corticorezistenţa în astm	
	Tip I	Tip II
efecte cushingoid like*	da	nu
secreţie de cortizol endogen*	suprimatã	nu
afinitatea de legare pe receptorii de GC	scãzutã	normalã
numărul de receptori pentru GC	normal/crescut	scãzut
reversibilitatea efectelor pe GR	da	nu

Tabelul IV. Tipologia corticorezistenţei în astm

* la doze mari de steroizi sistemici

Scanned with OKEN Scanner

V. CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ ÎN BOLILE ALERGICE – INDICAŢII –

Corticoterapia sistemică se administrează în bolile alergice (ca şi în alte afecţiuni inflamatorii disimunitare) pe cale:

- parenterală
  - intravenoasă
  - intramusculară
- orală

Se preferă curele scurte, care pot fi atât parenterale cât şi orale şi curele medii, iniţiate parenteral/oral şi continuate oral, eventual asociate cu cortizonice topice. În cazul tratamentului cu glucocorticoizi sistemici pe termen lung, pentru forme evolutive severe, precum şi în caz de corticodependenţă (asociată cu insuficienţa suprarenalei), administrarea se face pe cale orală, matinal, alternant (medicaţie – pauză), cu dozele minime eficiente.

INDICAŢIILE PRIORITARE ALE CORTICOTERAPIEI SISTEMICE ÎN BOLILE ALERGICE

- şocul anafilactic/anafilactoid şi angioedemul cu localizare de gravitate pentru efectul potenţator al adrenalinei/beta 2 agoniştilor inhalatori (administraţi prioritar) şi pentru stoparea desfăşurării fazei tardive a reacţiei alergice
- exacerbările astmului la domiciliu şi în spital
- astmul persistent sever stadiul IV GINA, preferându-se regimul de administrare alternant
- alveolitele extrinseci
- vasculitele respiratorii şi sistemice
- rinitele şi rinosinuzitele persistente severe (cură de durată scurtă, cel mult medie ± corticoterapie topică)
- polipoza nazală invalidantă
- urticaria acută severă
- puseu evolutiv sever al urticariei cronice
- boala serului şi sindroamele tip boala serului
- dermatita de contact (formele foarte severe)
- dermatita atopică (forme severe, extinse)
- protocol de premedicaţie pentru profilaxia reacţiilor sistemice induse de medicamente sau de substanţe utilizate în scop diagnostic, când riscul este anticipat
- unele reacţii adverse medicamentoase cu expresie cutaneo-mucoasă şi evoluţie severă
- suplimentare sistemică la pacienţii cu sevraj recent al corticoterapiei sistemice prelungite cu/fără trecere pe corticoterapie topică sau pe alte clase antiinflamatorii
- în condiţii de stress (chirurgical, traumatisme, infecţii, dezechilibre hidroelectrolitice acute)

Figura 15.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia sistemică în astmul bronşic ocupă un loc particular, fiind indicată în *managementul astmului bronşic acut* şi în *tratamentul exacerbărilor severe ale astmului persistent.*

Tratamentul este motivat de efectul pozitiv asupra rezoluţiilor atacurilor refractare la bronhodilatatoare prin restaurarea rapidă a funcţiei receptorilor beta 2 adrenergici.

Conform recomandărilor GINA, OMS 2002, CTS poate fi folosită în *managementul exacerbărilor survenite la domiciliu;* CTS se administrează pe cale orală în doze echivalente la 0,5 - 1 mg prednisolon/kg corp 24 de ore, pentru accelerarea rezoluţiei tuturor exacerbărilor, cu excepţia celor uşoare. În plus, CTS pe cale orală se aplică la domiciliu dacă răspunsul la beta 2 agonistul inhalator cu instalare rapidă a efectului şi durată scurtă de acţiune nu este prompt şi susţinut (PEF < 80% din valoarea prezisă sau din cea mai bună valoare personală, la o oră de la administrarea acestuia).

Corticoterapia sistemică în managementul exacerbării astmului în spital se aplică, în conformitate cu acelaşi ghid GINA, OMS 2002, dacă: exacerbarea este moderată/severă, dacă medicaţia *reliever* nu a produs iniţial ameliorarea scontată sau dacă exacerbarea a apărut chiar atunci când pacientul era pe terapie orală prelungită, precum şi dacă exacerbările anterioare au necesitat corticoterapie sistemică, toate acestea sugerând o evoluţie instabilă, severă sau complicată; se consideră că şi în aceste cazuri CTS administrată pe cale orală este la fel de eficientă ca şi cea administrată pe cale parenterală. Calea intravenoasă este acceptată şi recomandată dacă accesul intravenos este dorit sau dacă este afectată absorbţia intestinală. La pacienţii non-complianţi care sunt externaţi din urgenţă se consideră utilă calea intramusculară (GINA, OMS 2002).

Ameliorarea evoluţiei clinice va fi apreciată la cel puţin 4 ore de la administrarea primei doze, estimându-se că 60-80 mg metilprednisolon sau 300-400 mg hidrocortizon sunt adecvate pentru pacienţii spitalizaţi, iar dozele de 40 mg metilprednisolon şi 200 mg hidrocortizon sunt probabil şi ele eficiente. Durata curei orale cu prednison se apreciază ca adecvată dacă administrarea se face 10-14 zile la adult şi 3-5 zile la copii.

Conform unor observaţii recunoscute în momentul de faţă ca fiind corecte, se consideră că nu există un beneficiu la scăderea progresivă a dozei de corticosteroizi pe cale orală în curele scurte sau medii (de câteva săptămâni), fiind astfel permisă întreruperea lor brutală.

În ceea ce priveşte administrarea parenterală precoce a glucocorticosteroizilor în exacerbările astmului, se consideră că aceştia previn progresia exacerbării severe, reduc necesarul solicitărilor serviciilor de urgenţă şi al spitalizărilor, previn recăderea după tratamentul de urgenţă şi reduc morbiditatea (fig. 16).

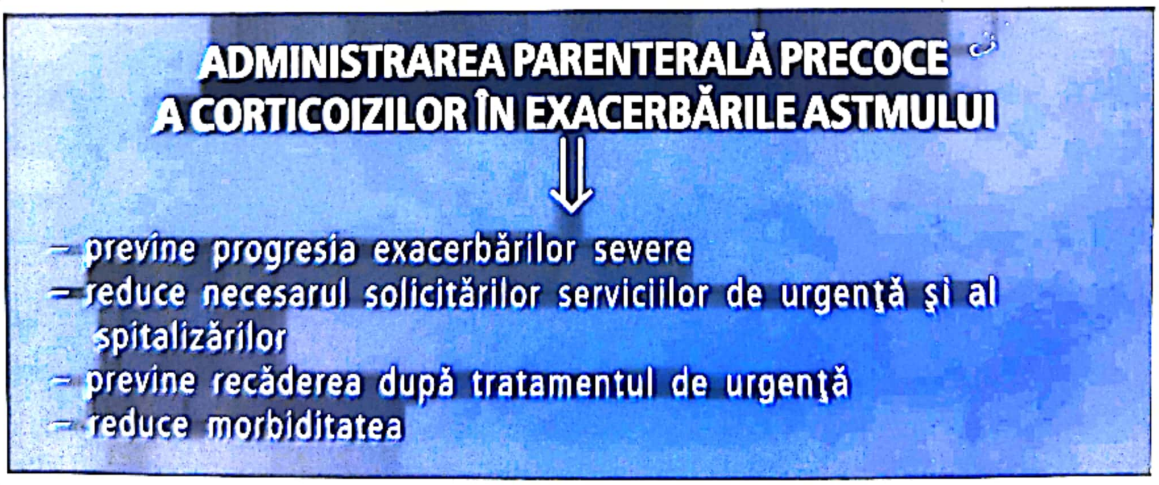


Figura 16. Beneficiile administrării precoce a CTS

Corticoterapia sistemică este o completare a schemei terapeutice de lungă durată din astmul persistent sever, la adult, fiind asociată cu administrarea unui:

– corticosteroid inhalator în doze > de 1000 mcg BDP sau echivalent, plus
– beta 2 agonist inhalator cu durată lungă de acţiune (DLA), plus

Scanned with OKEN Scanner

– una sau mai multe dintre următoarele, dacă este necesar:
  - teofiline cu eliberare susţinută
  - antileucotriene
  - beta 2 agonist oral cu durată scurtă de acţiune (DSA)
  - beta 2 agonist cu durată lungă de acţiune (DLA).

Deşi utilă, corticoterapia sistemică orală de lungă durată cu administrare zilnică/alternantă poate avea o utilizare limitată de riscul crescut al efectelor adverse majore. Conform GINA, OMS 2002, corticoterapia inhalatorie este preferabilă oricărei forme de corticoterapie orală sau injectabilă de lungă durată, şi este considerată mai eficientă decât corticoterapia orală administrată alternativ.

Preferinţa pentru corticoterapie orală pe termen lung impune alegerea prednisonului, prednisolonului şi mai ales a metilprednisolonului, datorită efectelor mineralo-corticoide reduse sau absente, timpului de înjumătăţire scăzut şi efectelor limitate pe muşchiul striat. Un timp de înjumătăţire convenabil permite utilizarea corticoterapiei orale în schema alternă, cu doze minime eficiente, administrate matinal.

VI. METILPREDNISOLONUL – AVANTAJE TERAPEUTICE

Metilprednisolonul este un corticosteroid ce prezintă multiple avantaje derivate din caracteristicile lui structurale şi farmacocinetice.

Lipsit în totalitate de efecte mineralo-corticoide (întâlnite la hidrocortizon, prednison, prednisolon), precum şi de efectele adverse pe care le prezintă compuşii fluorinaţi (triamcinolonul, dexametazona, beclometazona) şi reprezentate de miopatie, anorexie cu scăderea ponderală, sedare, depresie (nu euforie), metilprednisolonul are o eficienţă antiinflamatorie dovedită.

O caracteristică farmacocinetică redutabilă a metilprednisolonului este timpul său de înjumătăţire care permite menţinerea secreţiei normale de cortizol după administrarea sa; aşadar, curba cortizolemiei este quasisuperpozabilă pe cea fiziologică. Acest fapt se asociază cu lipsa inhibiţiei funcţiei axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, prezentă în cursul tratamentului cu dexametazonă (tabelul V).

Compusul	Efect antiinfl	Doza echiv.	Efect mineralo corticoid	$T_{1/2}$ biologic (ore)	$T_{1/2}$ plasmatic (min)
Hidrocortizon	1	20	2+	8-12	90
Cortizon	0,8	25	2+	8-12	30
Prednison	3,5	5	1+	12-36	60
Prednisolon	4	5	1+	12-36	200
Metilprednisolon	**5**	**4**	**0**	**12-36**	**180**
Triamcinolon	5	4	0	24-48	300
Dexametazonă	30	0,75	0	36-54	100-300
Betametazonă	25	0,80	0	36-54	100-300

Tabelul V. Efecte sistemice comparative corelate cu caracteristicile farmacocinetice

Şi alte caracteristici se corelează pozitiv cu un grad sporit de eficienţă şi situează metilprednisolonul într-un top al listei de preferinţe. Acestea sunt reprezentate de gradul redus de legare de transcortină şi albuminele serice, precum şi de afinitatea crescută faţă de receptori (tabelul VI).

Scanned with OKEN Scanner

GCC	Transcortine	Albumine	Afinitatea pentru receptori
Hidrocortizon	100	100	100
Prednison	6	68	5
Prednisolon	58	61	220
Metilprednisolon	**< 1**	**74**	**1190**
Triamcinolon	< 1	–	190
Betametazonă	< 1	> 100	710
Dexametazonă	< 1	> 100	540

Tabelul VI. Legarea de proteine şi afinitatea pentru receptori

Administrarea prelungită a metilprednisolonului nu influenţează semnificativ clearance-ul acestuia, ceea ce nu obligă la ajustarea dozelor, în timp ce pentru prednisolon se observă (cu timpul) o majorare semnificativă a clearance-ului, iar dozele trebuiesc ajustate progresiv.

METILPREDNISOLON VERSUS PREDNISOLON

- Variaţia farmacocineticii după administrări multiple în funcţie de timp:
  - **Prednisolon**: creştere semnificativă a clearance-ului în timp => necesitatea ajustării dozelor
  - **Metilprednisolon**: nu există creştere semnificativă a clearance-ului => nu este necesară ajustarea dozelor

Figura 17.

Metilprednisolonul este utilizat în bolile alergice pe cale intravenoasă/intramusculară ca Solu-Medrol şi pe cale orală ca Medrol.

Terapia cu metilprednisolon poate îmbrăca multe forme, prezentate în continuare.

1. *Puls terapie sau bolus intravenos*, în doză mare şi interval scurt, de câteva minute; puls terapia este urmată de influenţarea rapidă a simptomatologiei şi are ca avantaj reducerea dozei totale cumulate de corticosteroizi. Eficienţa dozelor recomandate de 500-1000 mg se soldează cu efecte imediate antiinflamatorii şi imunoreglatorii (la 30 de minute până la trei ore). Dozele mari administrate în bolus (30 mg/kg intravenos în decursul a 30 minute) se pot repeta la 4-6 ore, până la stabilizarea clinică, atinsă cel mai adesea în decurs de 48 de ore. Folosirea dozelor mari poate fi limitată de comorbidităţi, ceea ce impune iniţierea tratamentului cu 10-250 mg intravenos, administrate la 1-5 minute şi repetate la intervale dependente de evoluţie, atât pe cale intravenoasă, cât şi pe cale intramusculară (fig. 18).

La sugari şi copii doza pe 24 de ore este de 0,5 mg/kg corp.

2. *În cure scurte de tratament* se aplică 0,3 - 1 mg/kg corp/zi, maxim 10 zile; tratamentul poate fi întrerupt brutal fără risc.

3. *În cure de lungă durată* şi ritm de administrare alternant, metilprednisolonul este un produs ideal, întrucât nu accentuează supresia suprarenaliană şi permite menţinerea aceleiaşi doze pe toată perioada de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

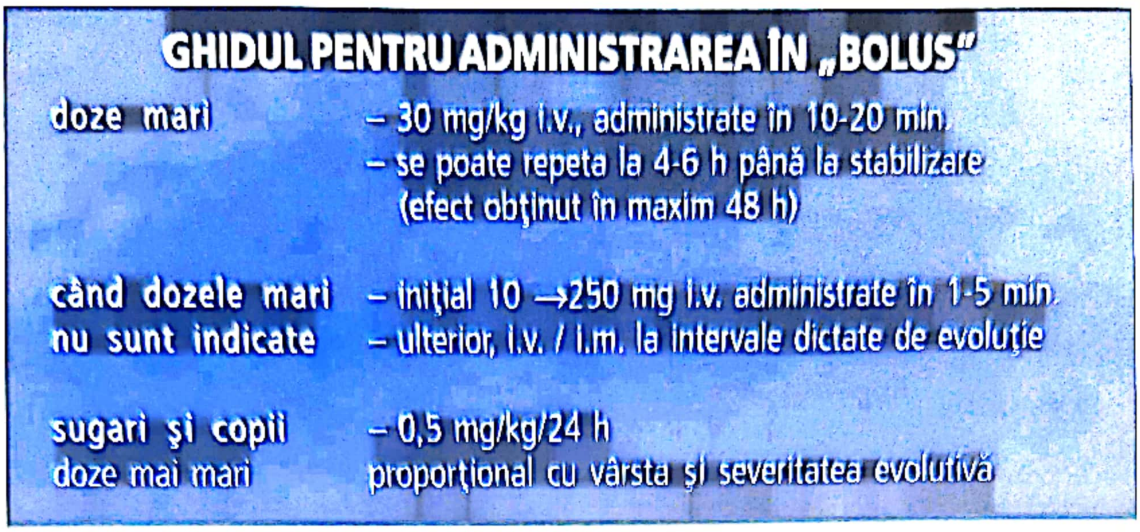


Figura 18.

Metilprednisolonul: avantaje farmacologice utile în strategia de reducere a efectelor adverse

1. Selectivitatea tisulară – dependentă de afinitatea crescută pentru receptori precum şi de penetrabilitatea crescută în anumite ţesuturi – favorizează utilizarea tratamentului cu metilprednisolon în bolile alergice ale aparatului respirator; (penetrabilitatea pulmonară a MP este de trei ori mai mare faţă de cea a prednisolonului iar capacitatea MP de inhibare a blastogenezei mononuclearelor la astmatici este de zece ori mai mare faţă de prednisolon).

2. Mimarea secreţiei circadiene a corticosteroizilor fiziologici de către metilprednisolonul administrat la ora 8 A.M., precum şi predictibilitatea farmacocinetică asociată cu un timp de înjumătăţire mediu creează posibilitatea menţinerii dozei iniţiale, a administrării alterne în curele pe termen lung şi mediu şi a întreruperii brutale a tratamentului în curele de scurtă durată, fără efecte secundare.

3. Efectele minime mineralocorticoide şi durata intermediară de acţiune antiinflamatorie/imunomodulatoare se asociază cu o eficienţă clinică crescută precum şi cu absenţa efectelor secundare întâlnite după administrarea altor corticosteroizi (HTA, efecte gastrointestinale, psihice, efectul cushingoid, acnee, creştere în greutate, miopatie).

4. În plus, posibilitatea de a beneficia de fenomenul „like to like" (trecerea pe acelaşi preparat folosit pe diferite căi de administrare) sporeşte eficienţa terapeutică (fig. 19, 20).

Scanned with OKEN Scanner

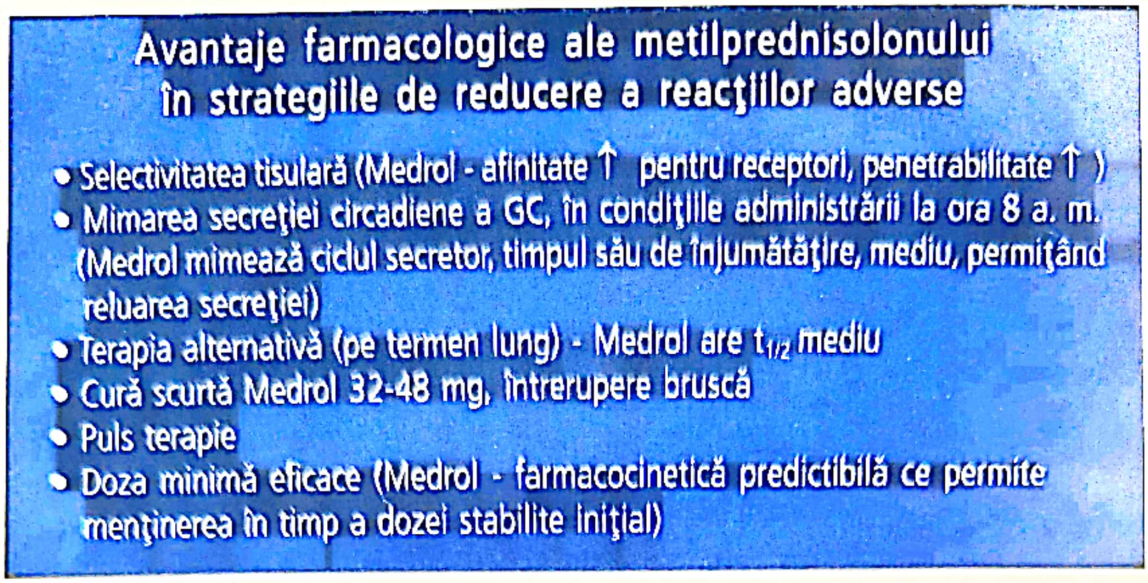


Figura 19.

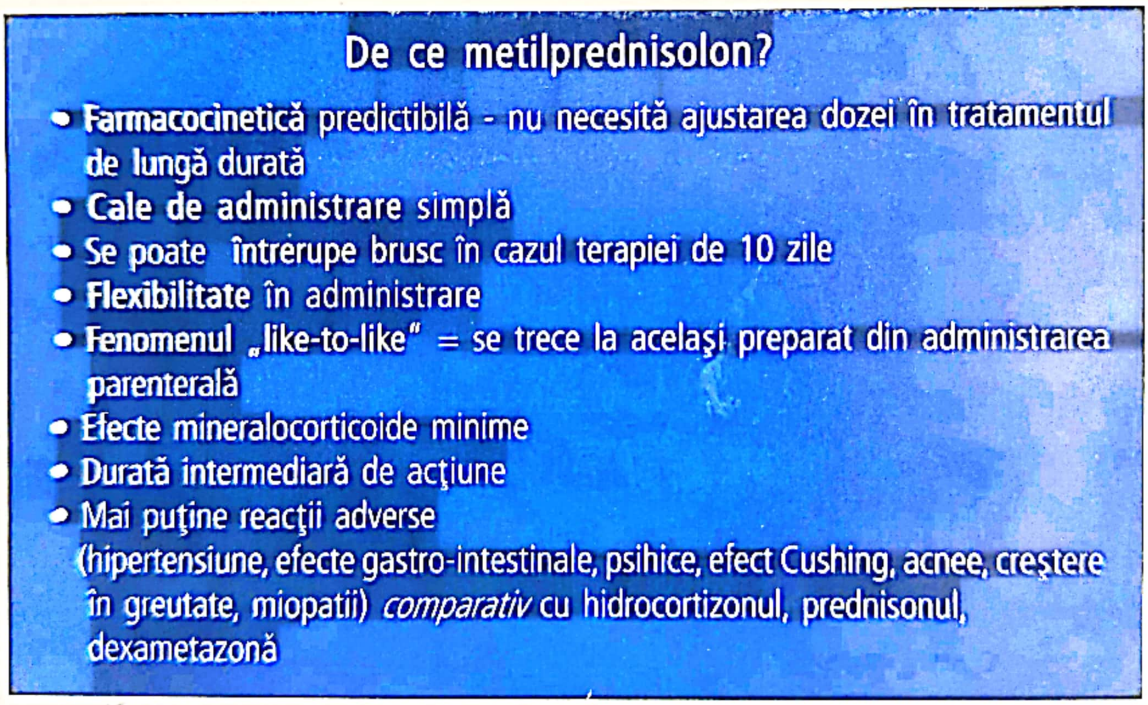


Figura 20.

CONCLUZII

Se poate afirma, justificat de argumentele aduse anterior, că terapia cortizonică sistemică este indicată în bolile alergice, în general, şi în cele atopice, în particular.

Poziţionarea terapiei cortizonice sistemice în schemele terapeutice actuale este precizată de ghidurile internaţionale recente (GINA, OMS 2002, ARIA, OMS 2002).

Alegerea celui mai potrivit corticosteroid trebuie făcută în conformitate cu descifrarea detaliată a mecanismelor lui de acţiune, cu evidenţierea avantajelor farmacocinetice şi a calităţilor biologice ale respectivului produs, urmărindu-se eficientizarea intervenţiei şi limitarea, pe cât posibil, a efectelor adverse.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abbinate-Niessen J.M., Simpson L.G. Corticosteroids increase inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1995; 12: L601-L606.
2. Adcock IM., Barnes PJ. Ligand-induced differentiation of glucocorticoid receptor (GR) transrepression and transactivation. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1996, 153:A243.
3. Bannister AJ., Kouzrides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature*, 1996, 384: 641-643.
4. Barnes P.J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness; *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990; 141: S70-S77.
5. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids for asthma; *N.Engl.J.Med.* 1995; 332: 868-875.
6. Barnes P.J., Adcock I.M. Antiinflammatory actions of steroids: molecular mechanisms; *Trend. Pharmacol. Sci.* 1993; 14: 436-441.
7. Barnes PJ., Pedersen S., Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids, new developments. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1998, 157 3: 1-53.
8. Borum P. Gronborg H., Mygind N: Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy* 1987; 42: 26-32.
9. Bunu C., Schneider F., Paunescu V., Vancea D., Tudorache V.M. Effects of corticotherapy on the recruitment and function of broncho-alveolar lavage cells in asthmatic patients; *Physiology;* 1-2 (7); 5; 1995; p.13-16.
10. Chung KF, Godard P, Adelroth E et al (ERS TASK FORCE). Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J*, 1999, 13: 1198-1208.
11. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 98: 1016-1018.
12. Delespesse G. Corticotherapy. University of Winnipeg, Canada, Higher Education at the U.L.B., pp. 4-32.
13. Flowers R.J., Rothwell N.J. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance; *Trends. Pharmacol.* 1994; 15: 71-76.
14. Hall IP. Pharmacogenetics in asthma: seeking a genetic basis for variation in response to drug treatment, *Asthma J*, 1999, 4: 58-64.
15. Heck S., Kullmann M., Grast A., Ponta H. et al. A distinct modulating domain in glucocorticoid receptor monomers in the repression of activity of the transcription factor AP-1. *EMBO J.*, 1994, 4087-4095.
16. Hoffman IB, Fiel SB: Oral vs repository corticosteroid therapy in acute asthma. *Chest* 1988; 93(1): 11-13.
17. Karin M, Saatcioglu F. Negative transcriptional regulation by the glucocorticoid regulation by the glucocorticoid receptors is responsable for glucocorticoids in asthma, mecanisms and clinical action. Ed. Schleimer RP, Busse WW, M. Decker, 1997, pp 29-52.
18. Kwon O.J., Jose P.J., Robbins R.A., Achall T.J., Williams T.J. Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol.Biol.* 1995; 12: 488-496.
19. Liard R, Leynaert B, Zureik M, et al. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J*, 2000, 16: 615-620.
20. National Heart Lung and Blood Institute (2002). Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health, Bethesda 2002.
21. Overbeek S.E., Kerstjens Ham,Bogaard J.M., Postma D.J. Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airway disease? *Chest;* 1996; 110: 35-41.
22. Patterson R., Greenberger PA., Grammer LC: Some indications for depot methylprednisolone for asthma or other severe allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986; 77(5): 686-689.
23. Pichler HJ., Klint T., Blaser M., et al: Clinical comparison of systemic methylprednisolone acetate versus topical budesonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1988; 43: 87-92.
24. Popescu FD, Vieru M. Corticosteroizii inhalatori, efecte asupra transcripţiei genice. Farmacogenetica. *Respiro*, 2000, 2: 18-19.
25. Schlimer R.P. How do steroids work?; *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996; 153: S28-S30.
26. Sousa A.R., Poston R.N., Lane S.J., Nakhosteen J.A., Lee T.H. Detection of GMCSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 147: 1557-1561.
27. Stellato C., Beck L.A., Proud D., Schall S.J., Schleimer R.P. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cell line: modulation by cytokines and glucocorticoids *J. Immunol.* 1995; 155: 410-418.
28. Van de Slope A., Caldenhoven E., Raaijmakers J., Koendorman L. Glucocorticoid-mediated repression of ICAM-1 expression in human monocytic and bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993; 8: 340-347.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ANESTEZIE – TERAPIE INTENSIVĂ

COORDONATORI:
Prof. Dr. DAN TULBURE
Prof. Dr. ŞERBAN MARINESCU

Scanned with OKEN Scanner

I. CORTICOTERAPIA ÎN SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS)

Este fascinant să vorbim despre sindromul de detresă respiratorie acută, dar cum în domeniu există suficient de multe date, chiar şi multe noutăţi de ultimă oră, vom încerca să aducem câteva precizări în stabilirea medicaţiei şi a câtorva elemente mai noi.

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Parametru	Criterii ALI	Criterii ARDS
Hipoxemia	Pa O2/Fi O2 <300	Pa O2/Fi O2
Rx toracic	Infiltrat bilateral (edem pulmonar), difuz, parcelar sau alveolar	
Cauză noncardiacă	Presiune capilară pulmonară < 18 mmHg	

Bernard GR et al The American-European Consensus Conference on ARDS. J Respir Crit Care Med 1994, 149:818-24

Criteriile de gravitate a ARDS sunt stabilite încă din 1994; ele ne oferă o perspectivă a acestei situaţii deosebit de grave, permiţându-ne să încadrăm sindromul în funcţie de diferitele grade de severitate.

MECANISMELE INJURIEI PULMONARE

- Faza exudativă în ARDS precoce
- Faza fibroproliferativă în „late phase"

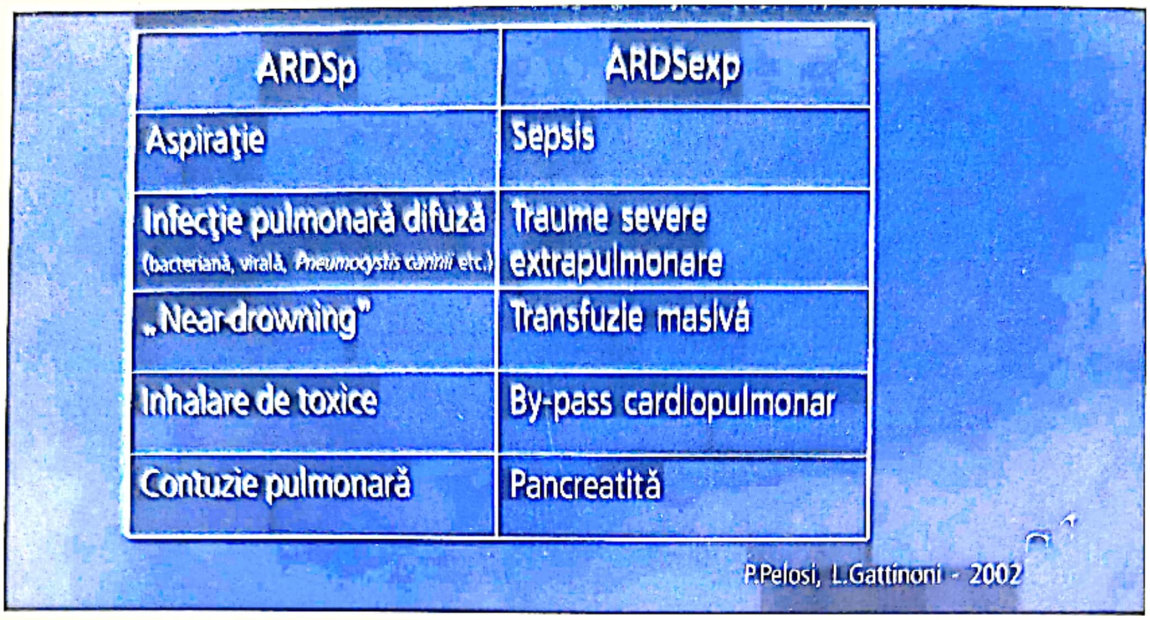
Mecanismele injuriei pulmonare sunt binecunoscute, ele acţionând în două faze, la fel de bine documentate, şi anume:

- Faza exudativă în ARDS precoce
- Faza fibroproliferativă în „late phase"

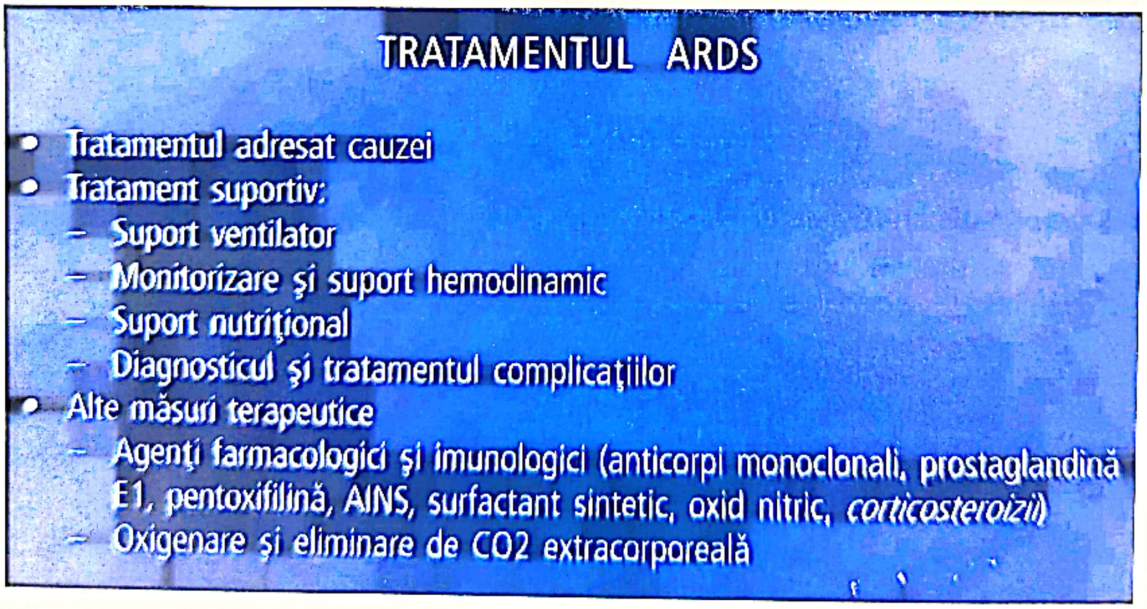
Noutatea despre care vorbeam la începutul prezentării constă în încadrarea ARDS în funcţie de cauzele sale. Astfel, vorbim de ARDS (pulmonul de şoc) de cauză pulmonară (ARDS primară) şi ARDS de cauză extrapulmonară. Această clasificare în cele două categorii este ceva mai veche, însă precizări recente au descoperit că mecanismele fiziopatologice ale celor două forme diferă, ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

probabil ne va obliga să aplicăm şi modalităţi terapeutice diferite, chiar dacă acestea nu sunt legate în mod obligatoriu de corticoizi.



În special în ceea ce priveşte patogenia, cele două forme prezintă diferenţe şi este important de precizat că, deşi injuria pulmonară poate fi rezultatul unei multitudini de factori, ea se manifestă identic, indiferent de cauză.



• **Tratamentul adresat cauzei.** Ideal ar fi să putem identifica şi trata orice cauză, astfel încât pacientul să nu ajungă în faza tardivă, proliferativă, situaţie care este însă destul de rară în practică.

• **Tratamentul suportiv presupune:**

– Suport ventilator: implică arta adaptării ventilaţiei la bolnav, ceea ce înseamnă de fapt înţelegerea aspectelor anatomopatologice, funcţionale şi chiar patogenice.

– Monitorizare şi suport hemodinamic: element de rutină în orice serviciu de terapie intensivă, important deoarece permite departajarea ARDS de o componentă cardiacă, care coincide frecvent cu patologia pulmonară. De aceea, în astfel de cazuri, se recomandă folosirea cateterului Swan Ganz.

Scanned with OKEN Scanner

probabil ne va obliga să aplicăm şi modalităţi terapeutice diferite, chiar dacă acestea nu sunt legate în mod obligatoriu de corticoizi.

ARDSp	ARDSexp
Aspiraţie	Sepsis
Infecţie pulmonară difuză (bacteriană, virală, *Pneumocystis carinii* etc.)	Traume severe extrapulmonare
„Near-drowning"	Transfuzie masivă
Inhalare de toxice	By-pass cardiopulmonar
Contuzie pulmonară	Pancreatită

P.Pelosi, L.Gattinoni - 2002

În special în ceea ce priveşte patogenia, cele două forme prezintă diferenţe şi este important de precizat că, deşi injuria pulmonară poate fi rezultatul unei multitudini de factori, ea se manifestă identic, indiferent de cauză.

TRATAMENTUL ARDS

- Tratamentul adresat cauzei
- Tratament suportiv:
  - Suport ventilator
  - Monitorizare şi suport hemodinamic
  - Suport nutriţional
  - Diagnosticul şi tratamentul complicaţiilor
- Alte măsuri terapeutice
  - Agenţi farmacologici şi imunologici (anticorpi monoclonali, prostaglandină E1, pentoxifilină, AINS, surfactant sintetic, oxid nitric, *corticosteroizii*)
  - Oxigenare şi eliminare de CO_2 extracorporeală

• Tratamentul adresat cauzei. Ideal ar fi să putem identifica şi trata orice cauză, astfel încât pacientul să nu ajungă în faza tardivă, proliferativă, situaţie care este însă destul de rară în practică.

• **Tratamentul suportiv presupune:**

– Suport ventilator: implică arta adaptării ventilaţiei la bolnav, ceea ce înseamnă de fapt înţelegerea aspectelor anatomopatologice, funcţionale şi chiar patogenice.

– Monitorizare şi suport hemodinamic: element de rutină în orice serviciu de terapie intensivă, important deoarece permite departajarea ARDS de o componentă cardiacă, care coincide frecvent cu patologia pulmonară. De aceea, în astfel de cazuri, se recomandă folosirea cateterului Swan Ganz.

Scanned with OKEN Scanner

– Suport nutriţional.

– Diagnosticul şi tratamentul complicaţiilor, legate fie de ARDS, fie de sindromul insuficienţei multiple de organ.

• **Alte măsuri terapeutice**

Privitor la aceste alte măsuri terapeutice, opinia unor personalităţi marcante în domeniu este că, din nefericire, ceea ce este cert la ora actuală în tratamentul sepsisului sever, şocului septic şi ARDS (foarte frecvent în practică, fie drept cauză, fie drept efect) este că există două categorii de măsuri terapeutice, una care se adresează cauzei şi una de măsuri suportive. Din păcate, tot ceea ce s-a încercat ca tratament adresat uneia dintre verigile patogenice ale reacţiei de răspuns inflamator la infecţie sau la traumă nu a dat rezultate, în ciuda optimismului iniţial. Chiar anticorpii monoclonali, despre care iniţial, în urmă cu câţiva ani, s-a crezut că vor rezolva problema, s-au dovedit inutili pe studii bine controlate, multicentrice, pe un număr mare de bolnavi. Foarte interesant este faptul că proteina C activată a dat rezultate excelente; studiul asupra ei s-a oprit la faza a III-a, considerându-se că nu este etic să se folosească corpul uman.

Corticoterapia în ARDS

- Toate studiile prospective, multicentrice, „placebo-controlled" atestă lipsa beneficiului dozelor mari de corticoizi în faza iniţială a ARDS.
- Există unele păreri („anecdotal reports" şi câteva studii mici) care susţin utilitatea folosirii corticoterapiei în faza fibroproliferativă.
- Indicaţii speciale restrânse la anumite forme de ARDS, şi anume ARDS primare, infecţioase (pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, foarte frecventă la bolnavii cu SIDA), în care corticoterapia este elementul de bază al tratamentului.

Se observă că, în toate situaţiile frecvente în practică (ARDS posttraumatic, sepsis sever), corticoterapia este inutilă.

II. CORTICOTERAPIA ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ CU DECOMPENSARE ACUTĂ

BPOC decompensat (cauze)

- Infecţii respiratorii
- Sedative şi hipnotice
- Fi O2 crescut
- Insuficienţă cardiacă
- Alcaloză metabolică
- Pneumotorax
- Hipofosfatemie, hipomagneziemie
- Stări hipermetabolice

Scanned with OKEN Scanner

SEVERITATEA BPOC

Severitate	FEV1 (%)
Uşoară	< Limita normală (< 70%)
Moderată	< 60%-40%
Severă	< 40%

Varon J, Fromm RE; Practical Critical Care Medicine, Springer 2002

Severitatea BPOC se impune a fi cuantificată, deoarece ne permite astfel să discutăm la obiect despre un bolnav cu BPOC acutizat, tratamentul fiind diferit în funcţie de gradul de severitate.

TRATAMENTUL BPOC ACUTIZAT

- Asigurarea unei oxigenări şi ventilaţii adecvate
- Bronhodilatatoare
- ***Corticoterapie***
- Antibioterapie
- Intervenţii farmacologice pe contractilitatea diafragmului şi pe comanda centrală
- NO şi almitrina
- Tratamentul insuficienţei cardiace stângi
- Anticoagulante
- Corectarea factorilor precipitanţi şi a problemelor asociate

CORTICOTERAPIA ÎN BPOC

- Recomandări curente:
  - Metilprednisolon 0,5 mg/kg i.v. la 6 ore sau
  - Prednison 40-60 mg/zi, 3 - 14 zile
- Argumente:
  - Diminuarea fenomenelor inflamatorii
  - Reducerea obstrucţiei bronşice
  - Ameliorarea mai rapidă a VEMS în primele 5 zile
  - Durata de spitalizare mai scurtă

- American Thoracic Society. Standards for the diagnostic and care of patients with COPD. Am.J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S121
- The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of BTS. Thorax 1997;52 Suppl 5:S1-28
- Siafakas NM et al. Optimal assessment and management of COPD. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995; 8:1398-1420
- Davies L, Angis RM, Calverly PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of COPD: a prospective randomised controlled trial. Lancet 1999; 354:456-460

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN BPOC

Comentarii

- nu sunt furnizate informaţii despre distensie, dispnee şi calitatea vieţii
- beneficiul nu persistă după perioada de spitalizare
- raportul beneficiu/risc nu este luat în considerare
- beneficiile sunt marginale la 3 luni şi absente la 6 luni

- Duguet A. Actualites en reanimation et urgences, ELSEVIER, 2002
- Nieoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of COPD. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Eng J Med 1999; 340:1941-7

Comentarii:

- pacienţii nu prezintă criterii de gravitate
- corticoterapia sistemică recentă nu previne exacerbarea
- corticoterapia poate fi periculoasă prin efectul asupra musculaturii respiratorii şi extrarespiratorii şi prin predispoziţia la infecţii
- Decramer et al, Am J Resp Crit Care Med 1994; 150:11-6; Duguet A 2002

CONCLUZII

- Populaţia de pacienţi cu BPOC care beneficiază de corticoterapie nu este precis stabilită
- În prezent este larg acceptată recomandarea corticoterapiei sistemice în tratamentul BPOC acutizate la bolnavii cu trecut cert de astm sau cu hiperreactivitate bronşică actuală.

III. CORTICOTERAPIA ÎN ASTMUL BRONŞIC

Factori asociaţi cu atacurile acute severe de astm:

- Episoade de astm sever cu insuficienţă respiratorie în antecedente
- Modificări ale stării de conştienţă
- Utilizarea musculaturii respiratorii accesorii
- Diminuarea sau absenţa zgomotelor respiratorii
- Puls paradoxal > 130/min
- Cianoză
- Hipoxemie
- Hipercapnie sau normocapnie în prezenţa tahipneei
- FEV1 < 20%

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ASTMULUI SEVER

- Asigurarea oxigenării adecvate
- Agenţi beta-adrenergici
- *Corticosteroizi*
- Metilxantine
- Tratamentul adresat factorilor asociaţi
- Alte forme de tratament (ex. sulfat de magneziu, anestezice, lavaj bronşic)

CORTICOIZII ÎN ASTMUL BRONŞIC

- Esenţiali în tratamentul bronhospasmului acut
- Mecanisme documentate:
  - Scăderea inflamaţiei
  - Scăderea permeabilităţii capilare
  - Scăderea producţiei de mucus
  - Probabil up-regulation a receptorilor beta 2 adrenergici din căile respiratorii

Corticoizii sunt esenţiali în tratamentul bronhospasmului acut, cu menţiunea (care ţine de datele de farmacologie) că intrarea în acţiune şi maximul de acţiune al corticoizilor administraţi intravenos se înregistrează după 6-8 ore.

SCHEME DE CORTICOTERAPIE ÎN CRIZA DE ASTM

- PRIMELE 36-48 ORE
  - Metilprednisolon 0,5-1 mg/kg la 6 ore i.v. sau
  - Prednison 60 mg p.o. la 8 ore
- DUPĂ STABILIZARE
  - Prednison 60 mg/zi pentru 4 zile
  - Reducerea dozei la 40 mg/zi pentru 4 zile
  - 10 mg/zi pentru 4 zile, concomitent cu introducerea corticoizilor pe cale inhalatorie

Scanned with OKEN Scanner

Corticoizii în sepsis, şocul anafilactic şi ca medicaţie antiemetică

Prof. Dr. Şerban Marinescu, Dr. Penelopa Marinescu
Secţia de ATI
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

În afară de insuficienţa adrenergică primară sau secundară, multe alte situaţii medicale beneficiază de utilizarea cortizonului, datorită acţiunii sale antiinflamatorii şi imunosupresive. În supresia inflamaţiei de către glucocorticoizi sunt implicate numeroase mecanisme, iar altele rămân a fi elucidate pe viitor. Glucocorticoizii inhibă recrutarea leucocitelor şi monocitelor/macrofagelor în aria afectată, ca şi sinteza de substanţe chemotactice şi alţi factori care mediază creşterea permeabilităţii capilare, vasodilataţia, contractura musculaturii netede nonvasculare. Corticoizii acţionează prin legarea de un receptor specific citoplasmatic. Complexul format (glucocorticoid – receptor) are abilitatea de a intra în nucleu şi a se lega de situsuri specifice ale ADN-ului, controlând transcripţia genelor glucocorticoid regulatoare. În prezent, lista substanţelor a căror sinteză sau eliberare este inhibată de glucocorticoizi include: acidul arahidonic şi metaboliţii săi (leucotriene şi prostaglandine), PAF (factorul activator plachetar), oxidul nitric, TNF şi multe interleukine. Glucocorticoizii pot astfel controla sinteza sau eliberarea unor substanţe implicate în debutul sau evoluţia inflamaţiei.

BOLILE CE POT BENEFICIA DE TRATAMENTUL CU CORTICOIZI

- Insuficienţa adrenergică primară sau secundară
- Boli imune (artrita reumatică)
- Boli renale (sindrom nefrotic)
- Boli alergice
- Astmul bronşic
- Inflamaţii oculare
- Boli dermatologice (dermatitele)
- Boli ale tractului gastro-intestinal (Boala Crohn, colita ulcerativă cronică)
- Edemul cerebral
- Boli maligne (neoplozii de maduvă osoasă)
- Boli hematologice (trombocitemia, anemia hemolitică)
- Boli de ficat (cirozele)
- Transplantul

Utilizarea corticoizilor în sindroamele inflamatorii, în special în sepsis şi ARDS, este controversată. În aceste situaţii, corticosteroizii au fost utilizaţi pentru activitatea lor antiinflamatorie dar au fost criticaţi datorită acţiunii imunosupresive. Conceptul recent al unei relative insuficienţe adrenergice la bolnavul în stare critică poate explica impactul pozitiv al corticoterapiei asupra rezultatelor clinice şi scăderii mortalităţii.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

I. CORTICOIZII ÎN SEPSIS ŞI ŞOCUL SEPTIC

Infecţiile severe, sepsisul şi şocul septic sunt responsabile de rata crescută a morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii în situaţii critice. În pofida resuscitării agresive cu fluide, terapiei antibiotice cu spectru larg şi noilor metode de *life-suport*, mortalitatea atribuită şocului septic a rămas crescută.

Proprietăţile antiinflamatorii ale corticosteroizilor au încurajat cercetările de evaluare a acestui tratament în infecţiile severe, concomitent cu estimarea efectelor secundare şi acţiunii imunosupresive asociate. Primul studiu care sugerează utilizarea corticosteroizilor la pacienţii cu infecţii sistemice severe a fost publicat în 1951 (Hann, House, Rammelkamp), dar primul trial prospectiv, randomizat a fost publicat în 1963 (Bennet, Hamburger). În 1976 Schumer demonstrează, pe un studiu prospectiv randomizat dublu-orb, că utilizarea corticosteroizilor (metilprednisolon şi dexametazonă) scade semnificativ rata mortalităţii la pacienţii septici.

Din 1980 şi până în prezent s-au publicat numeroase studii.

Sprung (1984) – nu există o scădere a mortalităţii, în pofida supravieţuirilor de scurtă durată şi reversiei şocului.

1987 – studiu multicentric – nu existau diferenţe în ce priveşte rata mortalităţii la grupurile tratate cu corticosteroizi şi respectiv cu placebo.

Bone (1978), Luce (1988) şi alte studii concluzionează că utilizarea dozelor mari de corticosteroizi nu este benefică în tratamentul sepsisului sever sau al şocului septic, de aceea nu sunt recomandate de rutină.

Mai recent, conceptul că la pacienţii critici există un grad de insuficienţă adrenocorticală a reînnoit interesul pentru utilizarea corticosteroizilor în sepsis. Numeroase investigaţii (Lamberts – 1997; Moran – 1995; Soni – 1995) au arătat că răspunsul cortizolic scăzut la testul de stimulare cu corticotropină este asociat cu o mortalitate crescută în şocul septic (la pacienţii cu insuficienţă adrenocorticală relativă). Apare termenul de insuficienţă adrenocorticală relativă la pacienţii cu rezerve cortizolice scăzute şi răspuns slab la testul de stimulare cu corticotropină. La aceşti pacienţi, studiile (Briegel, Schneider) au demonstrat că administrarea de hidrocortizon (la pacienţii septici sub tratament cu catecoli) a fost asociată cu reechilibrare hemodinamică, iar suportul inotrop şi vasoactiv a putut fi suprimat.

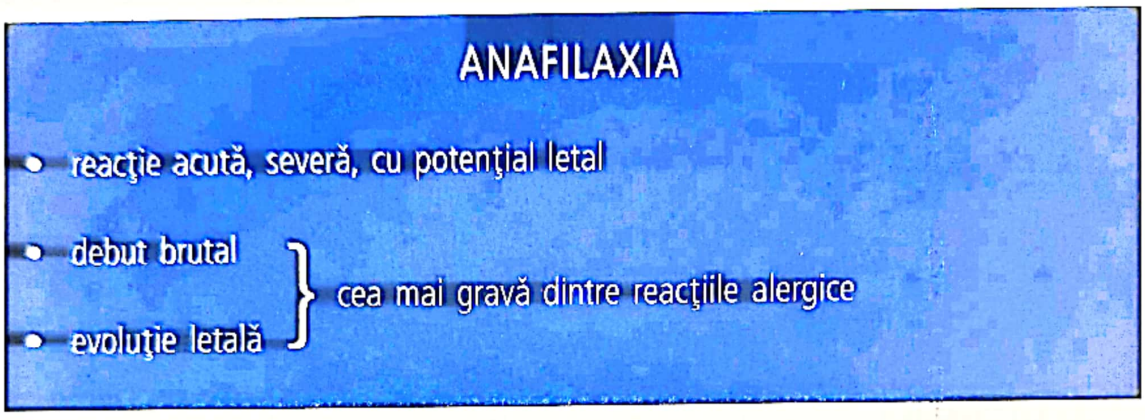
Bollaert şi alţii (1998) arată că administrarea a 300 mg/zi hidrocortizon pentru o perioadă mai mare de 5 zile la pacienţii cu şoc septic aflaţi sub tratament cu catecoli este asociată cu o reversie a stării de şoc şi cu scăderea marcată a mortalităţii. Reversia insuficienţei adrenocorticale relative sub corticoterapie nu poate explica pe deplin îmbunătăţirea statusului hemodinamic şi efectul benefic asupra ratei de supravieţuire.

Corticosteroizii pot reversa desensibilizarea şi dereglarea receptorilor adenergici, restaurând tonusul vascular. Prelungirea expunerii la agenţii β adrenergici indică o scădere a efectelor lor hemodinamice.

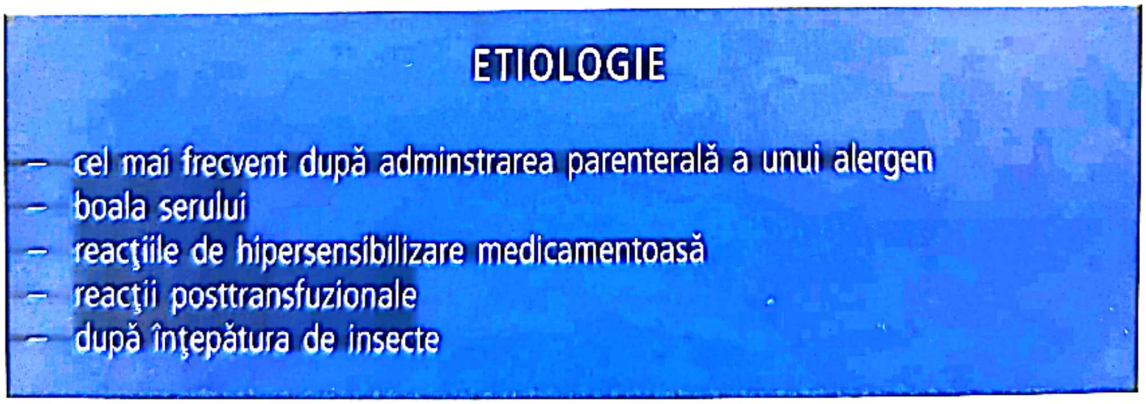
Această desenzitivare este aparent rezultatul unor modificări la nivelul receptorilor (ex. scăderea numărului lor) şi al necuplării receptorilor din adenilat-ciclază. A fost raportată o mediere a reglării transcripţiei genetice de către glucocorticoizi.

Această desenzitivare apare la 72 ore după infuzia cu catecholamine: numai după această perioadă corticosteroizii par efectivi în restaurarea unui răspuns normal al receptorilor adrenergici şi în normalizarea tonusului vascular.

II. CORTICOTERAPIA ÎN ŞOCUL ANAFILACTIC (S.A.)



Anafilaxia este o reacţie acută severă, cu potenţial letal. Datorită debutului brutal şi evoluţiei letale, poate fi considerată cea mai gravă dintre reacţiile alergice.



S.A. apare cel mai frecvent după adminstrarea parenterală a unui alergen. Etiologia mai poate include boala serului, reacţiile de hipersensibilizare medicamentoasă, reacţii posttransfuzionale, după înţepătura de insecte.

Fără tratament adecvat aplicat imediat, pacientul poate muri în câteva minute, prin insuficienţă respiratorie obstructivă sau colaps cardiovascular.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

REACŢIA ANAFILACTICĂ (RA) INTRAANESTEZICĂ

- etiologie diferită
- incidenţa raportată este de 0,5-16,3 la 10.000 cazuri
- sunt incriminaţi
  - agenţii de inducţie: responsabili de 42% din cazuri
  - substanţele relaxante: implicate în 51% din cazuri
- colapsul cardiovascular reprezintă elementul patogenic central.

Reacţia anafilactică intraanestezică are etiologie diferită. Incidenţa raportată este de 0,5-16,3 la 10.000 cazuri. Agenţii de inducţie sunt responsabili de 42% din total iar substanţele relaxante sunt implicate în 51% dintre cazuri. Colapsul cardiovascular reprezintă elementul patogenic central.

REACŢIA ANAFILACTICĂ (RA)

- este mediată de IgE
- cascada complementului + activare mastocite/bazofile
- eliberare de mediatori:
  - histamină
  - bradikină
  - substanţa P
  - prostaglandine
  - leucotiene
  - tromboxani
- clinic: urticarie, eritem →bronhospasm, insuficienţă respiratorie acută, colaps hemodinamic
- la pacientul anesteziat: în principal semne cardiovasculare

RA trebuie recunoscută precoce iar monitorizarea precoce a funcţiei respiratorii şi cardiovasculare permite evaluarea atât a severităţii reacţiei cât şi a răspunsului la tratament.

Elementul central al terapiei iniţiale este reprezentat de administrarea de epinefrină (sc = 0,3 – 0,5 ml din sol. 1: 1000 în 500 ml glucoză) asigurându-se ventilaţia în acelaşi timp cu O_2 100% şi repleţia volemică.

Elementul central al terapiei secundare este reprezentat de corticoizi. Corticoizii reduc răspunsul celulelor ţintă, scad eliberarea de mediatori şi potenţează acţiunea catecolilor. În şocul anafilactic doza uzuală de metilprednisolon este de 30 mg/kgc. i.v. lent.

III. CORTICOIZII CA ANTIEMETICE

Mecanismul prin care corticosteroizii acţionează ca antiemetice este încă necunoscut. A fost sugerată blocarea activării căii prostaglandinice (stimulată de agenţii chimioterapeutici).

Corticosteroizii şi-ar exercita efectul pe zona trigger chemoreceptoare prin modificarea permeabilităţii capilare prin acţiunea de stabilizare a membranelor sau a unor componente intracelulare.

A fost sugerată interferenţa corticosteroizilor cu eliberarea de endorfine la nivelul ariei posttrema (endorfinele ar stimula δ-receptorii de la nivelul zonei trigger chemoreceptoare, cu inducerea emezei).

MECANISME ANTIEMETICE POSIBILE

- pe zona trigger chemoreceptoare prin:
  - modificarea permeabilităţii capilare
  - acţiunea de stabilizare a membranelor
  - efectul asupra unor componente intracelulare
- inhibarea eliberării de endorfine la nivelul ariei posttrema

Efectul antiemetic este mult superior (60%) dacă medicaţia se administrează în asociere cu metoclopramidul (ce acţionează ca antagonist al 5-HT).

A fost descoperită o nouă clasă de agenţi antiemetici, antagonişti ai receptorilor 5-HT (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron) cu o superioritate netă a acţiunii antiemetice, mai ales în asociere cu corticosteroizii. Această ultimă combinaţie este considerată în momentul de faţă cea mai eficientă metodă de prevenire a emezei acute indusă de citostatice.

Doze

- Dexametazonă 8 mg i.v. la 6 ore
- Metilprednisolon 40 mg i.v. la 6 ore

Scanned with OKEN Scanner

COMBINAŢIA DEXAMETAZONĂ/ONDANSETRON PENTRU PREVENIREA GREŢURILOR ŞI VĂRSĂTURILOR ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE

– STUDIU CLINIC EFECTUAT ÎN SECŢIA ATI –

Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central

Incidenţa episoadelor de greaţă şi vărsături în perioada postoperatorie (GVP) după intervenţiile ginecologice este raportată ca fiind de 25-48% dacă se asigură profilaxia antiemetică. Pentru prevenirea şi tratamentul GVP au fost utilizate numeroase droguri (antihistaminice, butirofenone, antagonişti de receptori dopaminici) dar efectele adverse neplăcute (sedare prelungită, hipotensiune, mucoase uscate, disforie, halucinaţii, semne extrapiramidale) au împiedicat administrarea de rutină a acestora.

INTRODUCERE

Ondansetron-ul este un antagonist selectiv al receptorilor 5-HT_3 (5-hidroxitriptamină tip 3) şi are o acţiune antiemetică de potenţă şi durată medie.

Dexametazona scade incidenţa emezei indusă de tratamentul cu chimioterapice când este asociată unui drog antiemetic.

OBIECTIVUL STUDIULUI

Compararea eficacităţii
- combinaţiei ondansetron/dexametanoză şi
- ondansetron singur

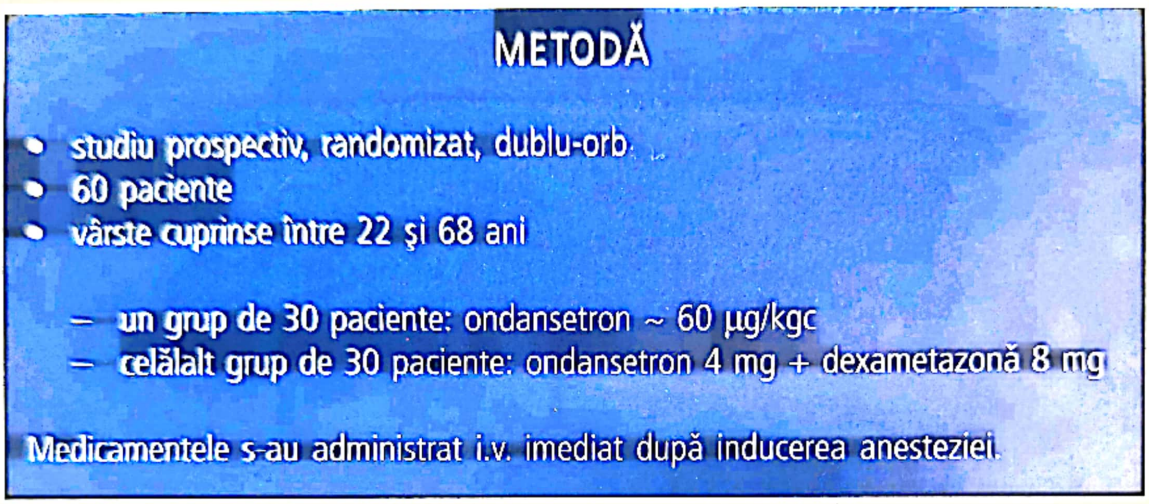
în tratamentul GVP la pacientele ce au suferit intervenţii chirugicale ginecologice sub anestezie generală.

Acest studiu a avut drept obiectiv compararea eficacităţii combinaţiei ondansetron/dexametanoză şi a ondansetronului singur în tratamentul episoadelor de greţă şi vărsături postoperatorii la pacientele ce au suferit intervenţii chirugicale ginecologice sub anestezie generală.

Scanned with OKEN Scanner

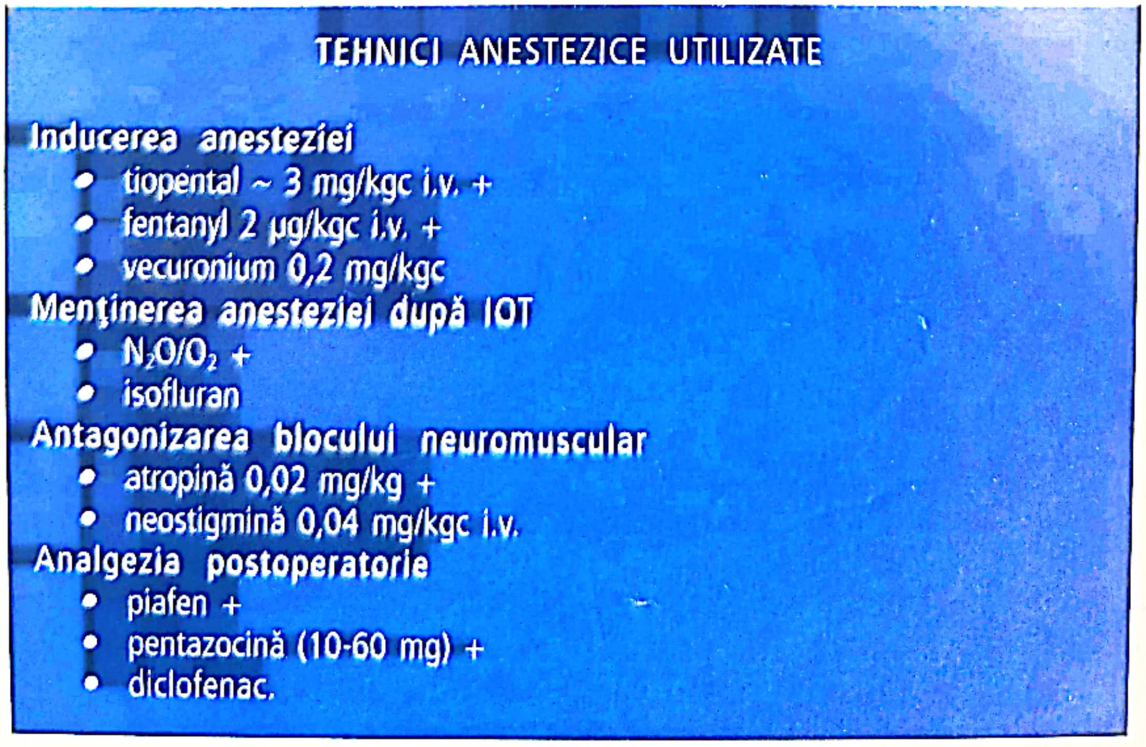
METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, ce a inclus 60 paciente cu vârste cuprinse între 22 şi 68 ani. Un grup de 30 paciente a primit numai ondansetron ~ 60 µg/kgc iar celălalt grup de 30 paciente a primit combinaţia ondansteron 4 mg + dexametazonă 8 mg. Drogurile s-au administrat i.v. imediat după inducerea anesteziei.



Au fost excluse din studiu pacientele cu boli gastro-intestinale sau cele care au primit antiemetice cu 24 de ore înainte de intervenţie.

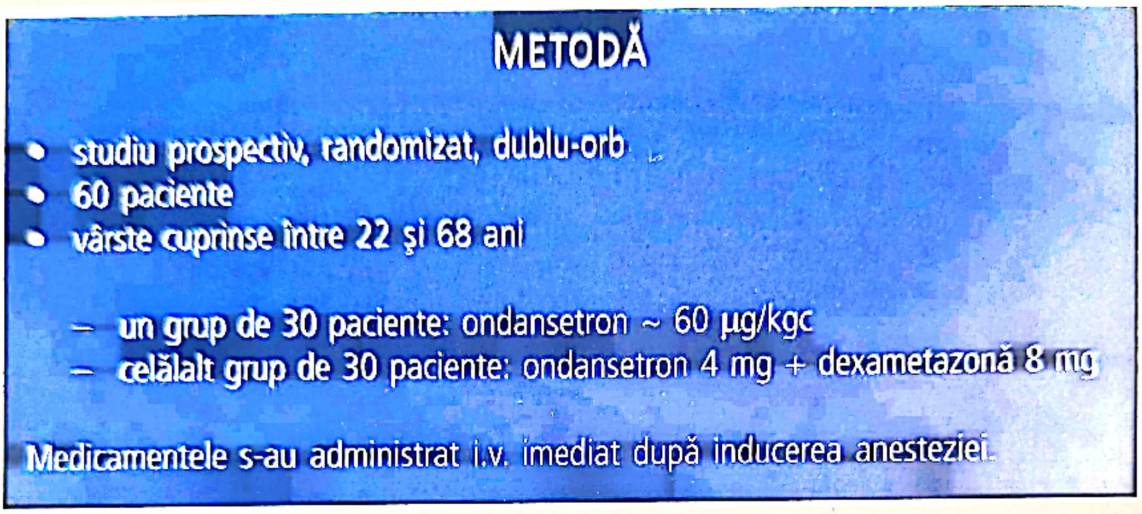
Au fost utilizate tehnici standard de anestezie generală şi de analgezie postoperatorie. Nu au fost utilizate mialgin sau morfină. Nu s-a administrat medicaţie preanestezică.



Scanned with OKEN Scanner

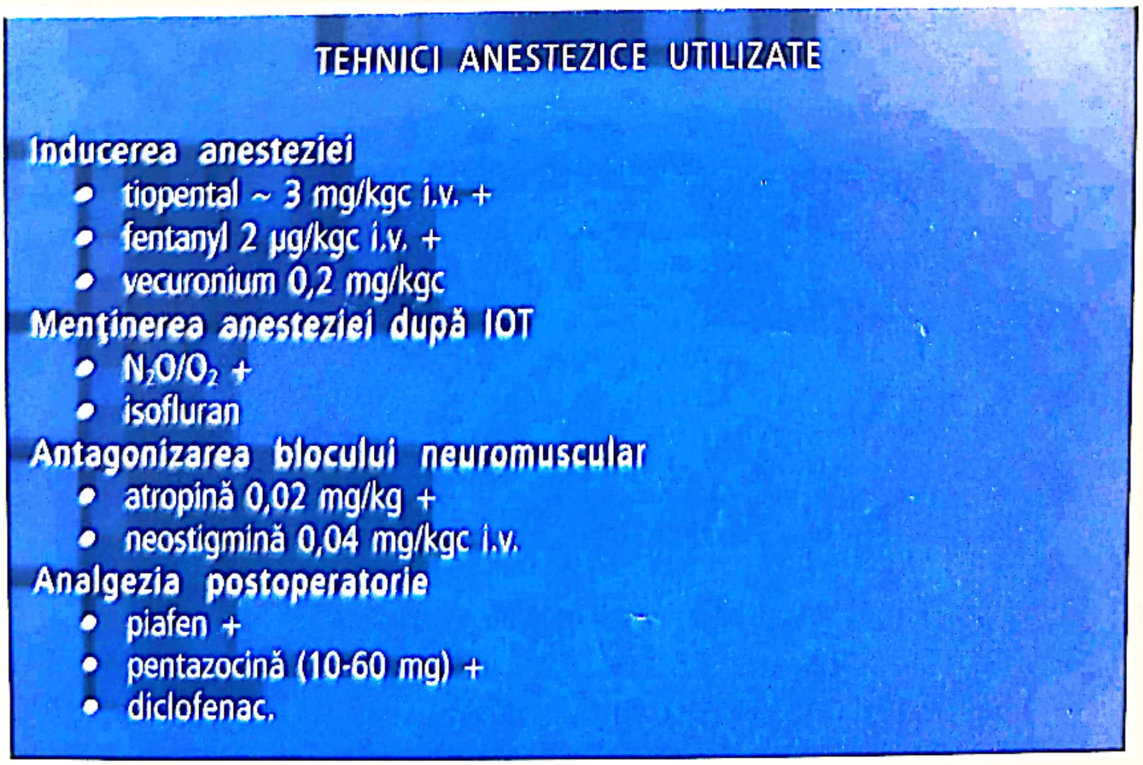
METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, ce a inclus 60 paciente cu vârste cuprinse între 22 şi 68 ani. Un grup de 30 paciente a primit numai ondansetron ~ 60 µg/kgc iar celălalt grup de 30 paciente a primit combinaţia ondansteron 4 mg + dexametazonă 8 mg. Drogurile s-au administrat i.v. imediat după inducerea anesteziei.



Au fost excluse din studiu pacientele cu boli gastro-intestinale sau cele care au primit antiemetice cu 24 de ore înainte de intervenţie.

Au fost utilizate tehnici standard de anestezie generală şi de analgezie postoperatorie. Nu au fost utilizate mialgin sau morfină. Nu s-a administrat medicaţie preanestezică.



Scanned with OKEN Scanner

Anestezia a fost indusă cu tiopental ~ 3 mg/kgc i.v. + fentanyl 2 μg/kgc i.v. + vecuronium 0,2 mg/kgc. După IOT anestezia a fost menţinută cu N_2O/O_2 şi isofluran. La sfârşitul intervenţiei blocul neuromuscular rezidual a fost antagonizat cu atropină 0,02 mg/kg şi neostigmină 0,04 mg/kgc i.v.

În perioada postoperatorie analgezia a fost obţinută cu piafen + pentazocină (10-60 mg) + diclofenac.

Postoperator, toate pacientele au fost admise în spital pentru o perioadă de cel puţin 24 ore.

Răspunsul pozitiv, definit ca lipsa episoadelor de greaţă şi vomă fără a fi necesar a se administra alt antiemetic, a fost evaluat pentru o perioadă de 24 de ore postoperator separat pentru cele 2 grupuri.

Dacă au apărut unul sau mai multe episoade de GVP, s-a impus administrarea unei alte doze de antiemetic.

REZULTATE

Un studiu anterior a arătat că incidenţa GVP după intervenţiile ginecologice (fără a se administra un tratament preventiv) a fost de 42%.

În studiul actual, incidenţa GVP a scăzut:

- la 17% după administrarea de ondansetron
- la 4% după administrarea combinaţiei ondansetron/dexametazonă.

În studiul nostru, incidenţa GVB a scăzut la 17% după administrarea de ondansetron şi la 4% după administrarea combinaţiei ondansetron/dexametazonă.

DISCUŢII

Episoadele de greţuri şi vărsături postoperatorii sunt momente cu totul neplăcute, cu o incidenţă relativ înaltă, fiind asociate perioadei de după intervenţiile chirurgicale şi anesteziei generale. Această incidenţă explică terapia profilactică cu antiemetice.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIA GVB

- nu este stabilită cu certitudine, dar probabil este multifactorială
- sunt incriminaţi ca factori predispozanţi/declanşatori:
  - vârsta
  - sexul
  - obezitatea
  - perioada menstruală
  - procedeul operator
  - tehnica de anestezie
  - durerea postoperatorie
  - antecedentele de acelaşi tip.

Etiologia GVP este încă neclară, dar cel mai probabil este multifactorială.

În studiul nostru am încercat să ţinem cont de toţi factorii enumeraţi mai sus, astfel ca diferenţa de incidenţă a GVB în cele două grupuri să fie atribuită drogurilor folosite pentru prevenţie.

Studii anterioare au demonstrat că ondansetronul este eficace în reducerea incidenţei GVP. De asemenea s-a demonstrat şi că dexametazona scade incidenţa emezei induse de chimioterapie dacă este asociată unui antiemetic uzual.

Prin acest studiu, noi am demonstrat că şi în cazul GVP asocierea dexametazonei cu un antiemetic uzual are o eficienţă superioară.

Mecanismul este încă neclar, dar este posibil ca dexametazona să potenţeze efectul antiemetic al ondansetronului. Ondansetronul acţionează pe area posttrema şi pe tractul nucleului solitar, ce conţin receptori 5-HT_3; de asemeni, poate acţiona pe receptori 5-HT_3 periferici de la nivelul intestinului subţire (HESKENTH, GANDARA-1998). Pe de altă parte, dexametazona poate inhiba sinteza de prostaglandine demonstrate ca trigger al emezei; reduce de asemeni, permeabilitatea barierei hematoencefalice, diminuând penetrarea agenţilor emetizanţi.

Foarte important, dexametazona nu creşte incidenţa efectelor adverse ale ondansetronului.

CONCLUZII

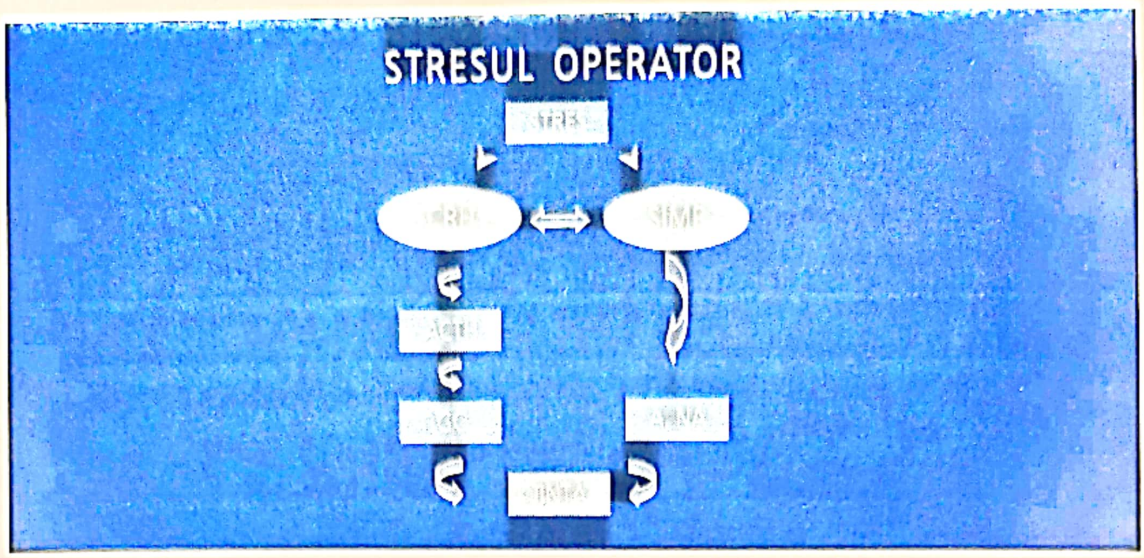
Administrarea profilactică a combinaţiei ondansetron/dexametazonă este cu mult superioară celorlalte metode folosite până în prezent.

Scanned with OKEN Scanner

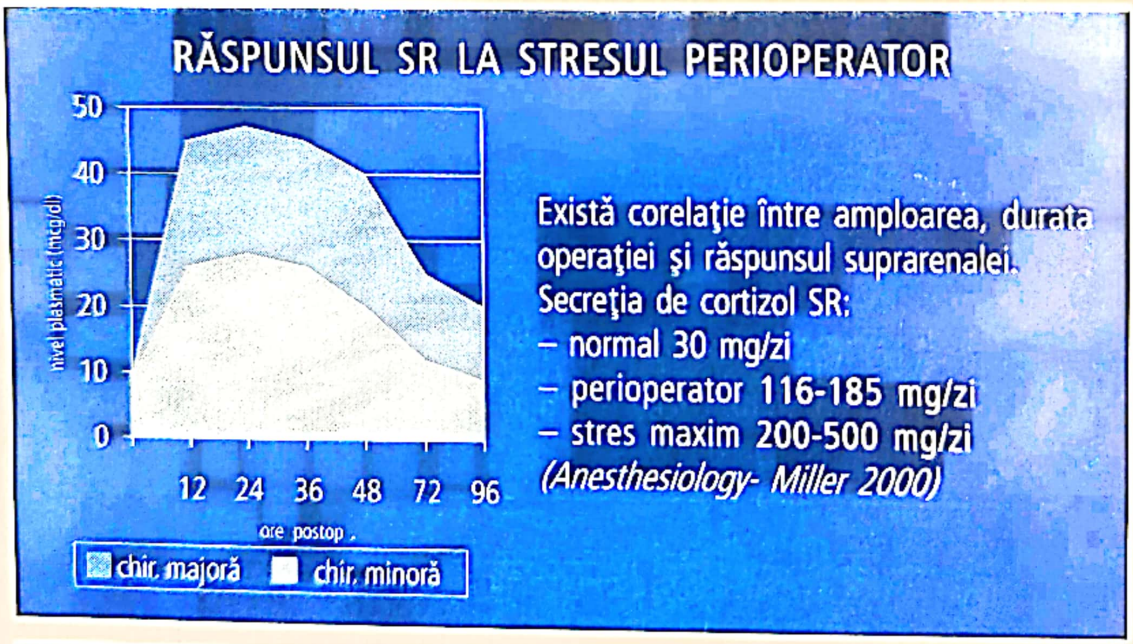
Adaptarea corticoterapiei de lungă durată în perioada perioperatorie

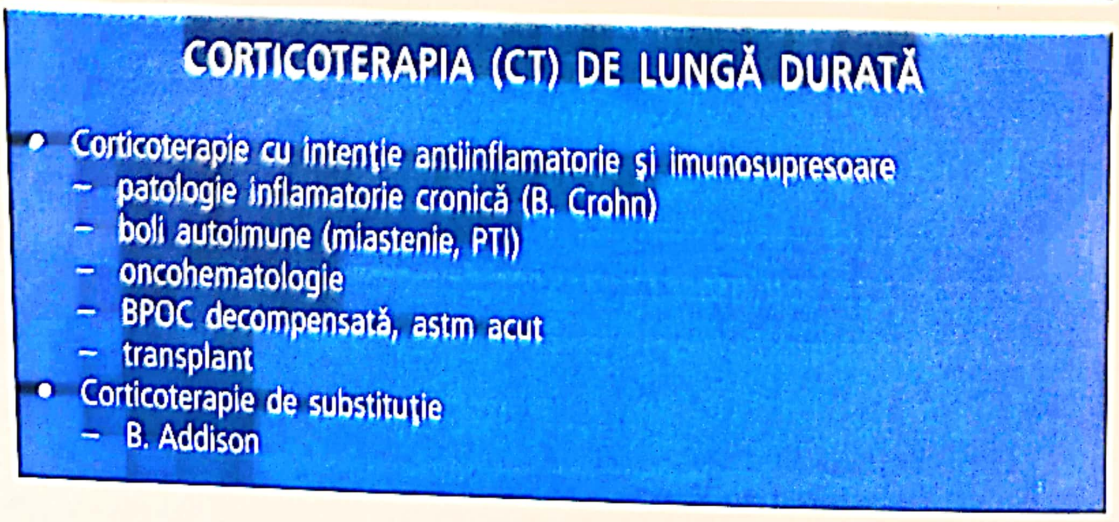
Dr. Dorina Enescu
Centrul de Anestezie şi Terapie Intensivă
Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner



Intervenţia chirurgicală, fie că este minimă, fie că este de amploare, reprezintă o agresiune pentru organism, declanşând reacţii postagresionale de apărare, de răspuns tisular sau celular. Depăşirea agresiunii chirurgicale (în perioada postoperatorie) depinde şi de răspunsul adaptat al suprarenalei, condiţie necesară dar nu suficientă.

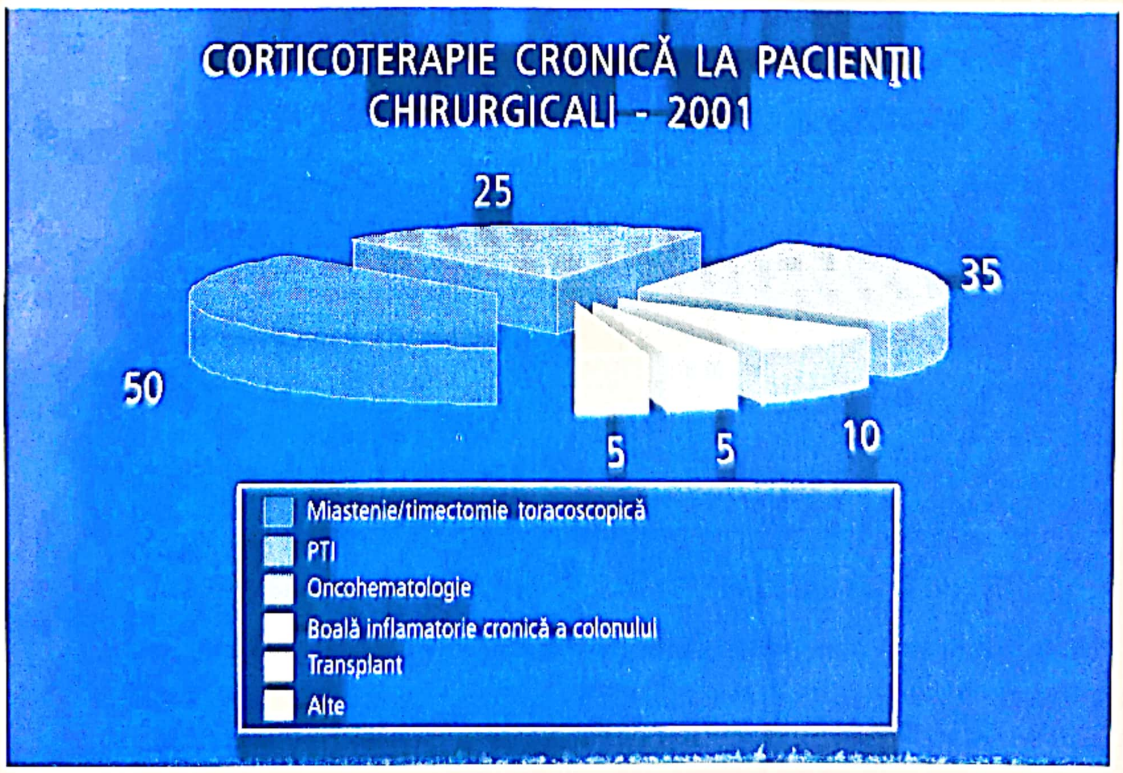




Scanned with OKEN Scanner

Există două categorii de pacienţi care urmează CT de lungă durată: prima, în care CT are scop antiinflamator şi imunosupresor (cea mai bine reprezentată) şi cea în care CT are rol de substituţie, în insuficienţa corticosuprarenaliană.

În spitalul Fundeni, din 3450 de intervenţii de chirurgie generală efectuate, 130 de bolnavi au primit CT de lungă durată.



Scanned with OKEN Scanner

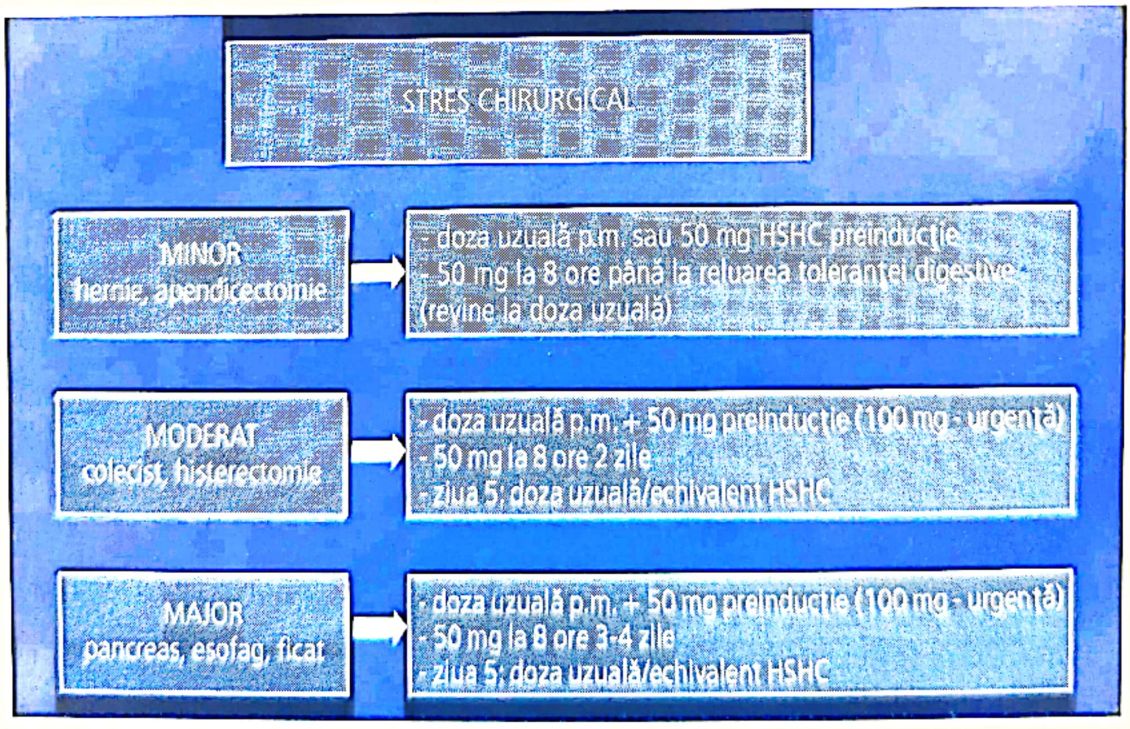
INDICAŢIILE ADAPTĂRII CORTICOTERAPIEI PERIOPERATOR

- insuficienţa corticotropă durează luni până la un an după oprirea tratamentului
- testele paraclinice sunt puţin utile în practica curentă
- tratament cortizonic în anul precedent intervenţiei
- durata minimă: 2 săptămâni în doză > 7,5 mg prednison

DOZE RECOMANDATE

- Hemisuccinat de hidrocortizon 100-200 mg/70kg/zi în 2-3 prize
  - funcţie de amploarea intervenţiei chirurgicale
  - funcţie de gradul de urgenţă
  - > decât doza în tratamentul cronic

Nu există o opinie general acceptată în ceea ce priveşte dozele recomandate, dar nici diferenţe mari între diferitele recomandări. În general, se consideră că 100-200 mg de hemisuccinat de hidrocortizon (HSHC) pe zi la un bolnav de 70 kg sunt suficiente, dar această doză trebuie adaptată în funcţie de amploarea intervenţiei chirurgicale şi de gradul de urgenţă al acesteia. În orice caz, doza de cortizon nu trebuie să fie mai mică decât doza pe care bolnavul o primea anterior.



Dozele trebuie nuanţate în funcţie de actul/stresul chirurgical. Diferenţele se referă în principal la durata tratamentului şi nu la dozele administrate. Astfel, pentru intervenţiile moderate dozele se menţin 2 zile, pe când în cele majore se menţin 3-4 zile, apoi se trece la doza uzuală.

Scanned with OKEN Scanner

OBSERVAŢII

- Nu există beneficii la scăderea progresivă a dozelor până la doza uzuală
- Complicaţii postoperatorii – se continuă cu dozele mari
- Deficit SR total – la doze < 50 mg HSHC se adaugă mineralocorticoid (9-alfa-fludrocortizon, dezoxicortizon)

RISCURI LEGATE DE TEREN

- Riscuri legate de boală
- Riscurile corticoterapiei cronice
  - HTA
  - retenţie hidro-electrolitică (efect mineralocorticoid – alcaloză metabolică)
  - ulcer gastro-duodenal
  - infecţioase
  - complicaţii trofice cutanate
  - osteoporoză
  - metabolice – hiperglicemia, lipomatoza (epidurală, toracică)
  - neuropsihice

CONCLUZII

- Decelarea insuficienţei SR latente şi tratarea ei preoperator
- Suplimentarea dozelor perioperator în condiţiile tratamentului cronic
- Tratarea insuficienţei SR nou instalate postoperator

În concluzie, există 3 situaţii cu care se confruntă anestezistul: decelarea insuficienţei suprarenale precoce preoperator, intraoperator şi postoperator (suprarenalectomie, ISR acută după hemoragie/infecţie, tratament cu etomidat).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii în traumatismele craniocerebrale şi vertebromedulare

Dr. Ioana Grinţescu, Dr. Andrei Mureşan
Secţia de Terapie Intensivă
Spitalul Clinic de Urgenţă, Bucureşti

I. TRAUMATISMUL CRANIOCEREBRAL SEVER

Corticosteroizii şi-au dovedit eficacitatea terapeutică în edemul cerebral peritumoral şi în cel asociat abceselor cerebrale, dar rolul lor în tratamentul traumatismului craniocerebral (TCC) sever rămâne incert.

Leziunea cerebrală posttraumatică este cauza principală de moarte prematură şi invaliditate, în special în segmentul populaţiei tinere. Statistic, se înregistrează aproximativ un milion de decese cauzate de traumatismele craniocerebrale. Acest fenomen a fost denumit **„epidemia silenţioasă"** (M. Goldstein – 1990). Prognosticul se reflectă asupra reintegrării sociale, disfuncţiilor neurofiziologice, activităţii zilnice şi, nu în ultimul rând, asupra percepţiei „stării de bine". Dacă un element simplu – cum ar fi **corticosteroizii** – s-ar adăuga schemei complexe de terapie şi ar scădea cu doar câteva procente decesul şi invaliditatea cauzate de TCC, beneficiul ar fi real, deoarece aceste procente se transformă în mii de pacienţi salvaţi. Iată motivul pentru care se desfăşoară în Europa studiul CRASH, în centre de *multiple trauma*, printre care se află, pe primele poziţii ca importanţă, şi Spitalul Clinic de Urgenţă Floreasca. Scopul este evaluarea efectelor infuziei continue timp de 48 ore a unei doze de Metilprednisolon versus placebo asupra mortalităţii şi sechelelor neurologice la adulţii cu TCC şi alterarea stării de conştienţă.

În contrast, rolul Metilprednisolonului în traumatismul medular acut este evident, îmbunătăţirea performanţelor motorii şi senzoriale fiind demonstrată de mai multe studii efectuate în Statele Unite şi în Japonia.

Traumatismul craniocerebral (TCC) este o **boală heterogenă** datorită fiziopatologiei care cuprinde: leziunea axonală difuză, contuzia focală şi hematoamele înlocuitoare de spaţiu, extra-şi subdurale.

GENERALITĂŢI

GCS	3 - 8	9 - 12	13 - 15
repartiţie	21%	10%	69%
mortalitate	46%	7%	2%

- Leziunea traumatică cerebrală este una din cauzele primare de deces şi invaliditate la tineri
- Decesele prin TCC sunt aproximativ 1 milion anual
- TCC sever se defineşte prin GCS < 8; IOT+VM sunt obligatorii
- deseori este necesară monitorizarea ICP

TCC sunt **clasificate**, după mecanismul de acţiune al agentului cauzator, în **închise** şi **deschise** (penetrante). În cazul traumatismelor închise, forţele de acceleraţie/deceleraţie (i-

Scanned with OKEN Scanner

accidentele rutiere) determină leziuni difuze, faţă de traumatismele penetrante (de exemplu plăgi prin împuşcare) în care are loc o distrucţie locală şi abia ulterior, în funcţie de energia cinetică transmisă ţesutului cerebral, apar leziuni extinse. În plus, riscul de infecţie şi de apariţie a fenomenelor epileptogene posttraumatice este mai mare pentru leziunile penetrante. Şocurile laterale, care implică lobii frontal şi temporal sunt cele mai severe. În concluzie, prognosticul TCC deschise este mult mai prost decât al celor închise.

TCC este fie **leziune izolată**, fie **componentă a politraumatismului**; când **nu** este asociată cu şocul hemoragic, **mortalitatea** în trauma multiplă depinde în întregime de severitatea leziunii cerebrale iniţiale. Leziunile asociate sunt, în ordinea frecvenţei:

- fracturi ale extremităţilor (70%)
- traumă toracică (35%)
- traumă abdominală (20%).

Toate acestea interferă cu TCC prin efect de sumare, efect ocult (leziune nedescoperită iniţial) şi efect de amplificare (crearea de cercuri vicioase).

TCC **sever** se defineşte prin parametrul GCS < 8.

LEZIUNE PRIMARĂ/LEZIUNE SECUNDARĂ

- **LEZIUNEA PRIMARĂ:**
  - mecanism direct – impactul cu craniul
  - prin acceleraţie sau deceleraţie
  - deschiderea barierei hematoencefalice
  - apariţia leziunilor axonale difuze
  - microhemoragii în ţesutul cerebral, cu evoluţie spre hematoame intracerebrale
- **LEZIUNEA SECUNDARĂ:**
  - celulele tind să evolueze spre autodistrugere (apoptoză)
  - la nivel local: tulburări metabolice şi inflamatorii
  - la nivel sistemic: tulburări metabolice şi cardio-respiratorii produse de traumă

Leziunea primară este urmată de formarea de leziuni encefalice multiple uni- sau bilaterale, deschiderea barierei hematoencefalice, apariţia leziunilor axonale difuze, dezvoltarea microhemoragiilor în ţesutul cerebral, având ca posibilitate de evoluţie hematomul intracranian. **Leziunea secundară** este consecinţa tardivă a factorului mecanic iniţial care a acţionat asupra ţesutul cerebral. La nivel celular, răspunsul hipermetabolic şi ischemia consecutivă determină scăderea concentraţiei intracelulare a ATP, pe de o parte, şi creşterea, pe de altă parte, a nivelurilor de monofosfat şi adenozină, iniţiind astfel formarea mediată de hipoxantină a radicalilor liberi şi lipoperoxidarea. Aceste ultime două fenomene amplifică influxul intracelular de calciu şi disfuncţia pompei de Na^+/K^+, cu acumularea de apă.

Autoagravarea locală a leziunilor cerebrale este cauzată de creşterea presiunii intracraniene (PIC), care într-o primă etapă este compensată prin reducerea volumului sanguin şi a volumului de

Scanned with OKEN Scanner

LCR intracerebral (teoria Monro-Kellie). Creşterea persistentă a PIC afectează fluxul sanguin cerebral şi, în consecinţă, şi presiunea de perfuzie cerebrală, cu iniţierea ischemiei progresive. Eliberarea neurotransmiţătorilor excitatori (glutamat, aspartat) local, în interiorul ţesutului cerebral, creşte activitatea metabolică cerebrală, promovează ischemia şi măreşte riscul apariţiei convulsiilor.

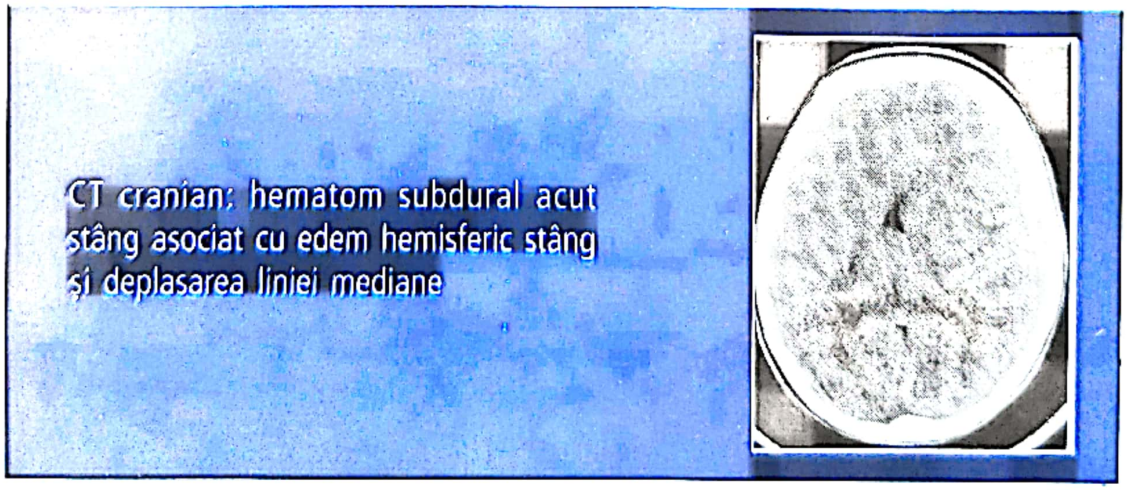
Fenomenele de **autoagravare** cerebrală au drept **cauze sistemice**:

- hipoxemia (prin aspiraţie, traumă toracică)
- hipercapnia (prin depresie respiratorie)
- hipocapnia (prin hiperventilaţie)
- hipotensiunea (prin hipovolemie, contuzie miocardică, leziune medulară)
- hipertensiunea (durere, tulburări vegetative)
- anemia (sângerare internă sau externă)
- hipertermia (răspuns la stres, hipermetabolism)
- hiperglicemia (stres, eliberare de ACTH, GH), apoi hipoglicemia (nutriţie inadecvată)
- hipo/hipernatremia.

Axul hipotalamo-hipofizar este declanşatorul primar al răspunsului neurohormonal în trauma majoră. Hipersecreţia de ADH predispune la intoxicaţia iatrogenă cu apă (SIADH); în contrast, lezarea bazei craniului cu afectarea directă a infundibulumului hipofizar sau a hipotalamusului bazal determină sinteza scăzută de ADH şi deci diabet insipid.

Deoarece în majoritatea cazurilor pacienţii ajung în mediul spitalicesc deja sedaţi deci cu imposibilitatea aprecierii corecte a statusului neurologic, imagistica rămâne investigaţia paraclinică cea mai valoroasă. Examenul computer tomografic (CT) permite:

- evaluarea leziunilor
- depistarea leziunilor cu efect de masă
- decelarea hemoragiei subarahnoidiane posttraumatice
- evidenţierea semnelor de PIC crescută.

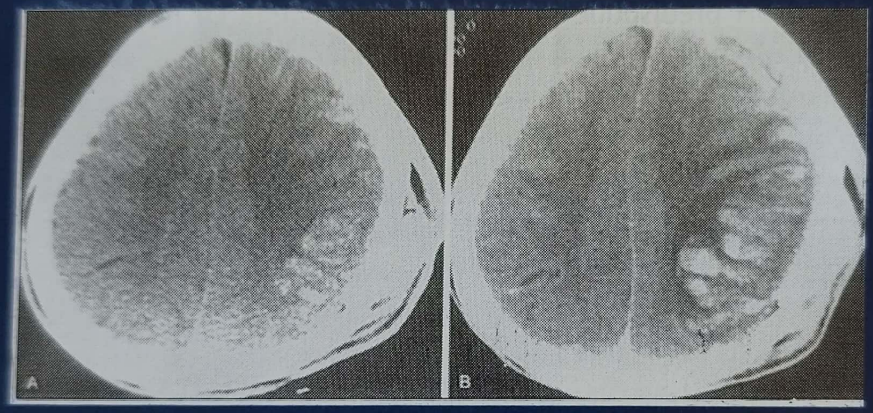


CT cranian: hematom subdural acut stâng asociat cu edem hemisferic stâng şi deplasarea liniei mediane

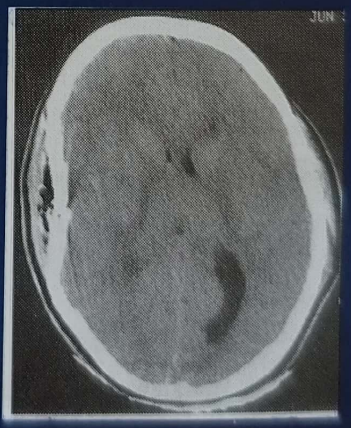
Scanned with OKEN Scanner

CT cranian: contuzie hemoragică frontală dreaptă și hematom intraparenchimatos asociat cu edem cerebral difuz

CT cranian: contuzie hemoragică parietală posterioară stângă tip „sare și piper" și hematoame intraparenchimatoase însoțite de edem pericontuzional



CT cranian: fractură cu înfundare temporală dreaptă și edem hemisferic drept cu amputarea ventriculului ipsilateral (Edem cerebral asimetric)



În urma analizei *US Traumatic Coma Data Bank* s-a propus clasificarea TCC în 6 categorii după rezultatul examinării CT:

1. **Leziuni difuze I** – fără semne de leziune cerebrală

Scanned with OKEN Scanner

2. **Leziuni difuze II** – cisternele bazale sunt vizibile, deviaţia liniei mediane este < 5 mm şi/sau absenţa leziunilor hiperdense sau în mozaic > 25 ml

3. **Leziuni difuze III** – compresia sau dispariţia cisternelor bazale, deviaţia liniei mediane > 5 mm, absenţa leziunilor hiperdense sau în mozaic > 25 ml

4. **Leziuni difuze IV** (cu efect de masă) – deviaţia liniei mediane > 5 mm fără leziuni hiperdense sau în mozaic

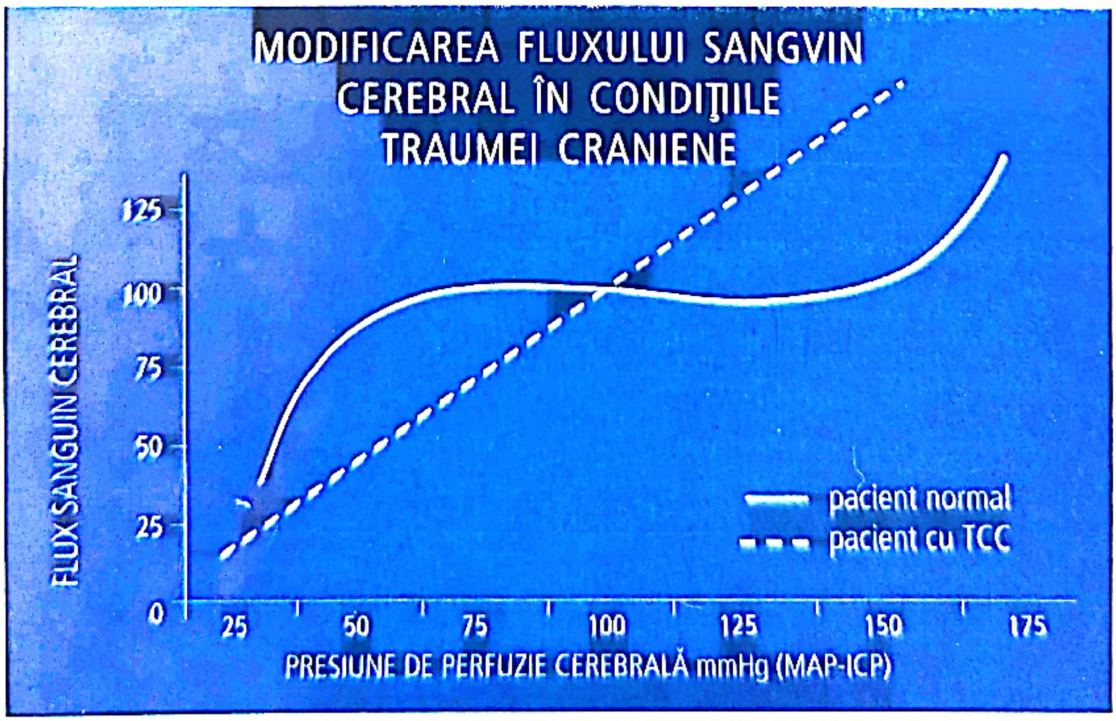
5. **Leziuni chirurgicale** – toate leziunile chirurgicale (hematoame)

6. **Fără leziuni chirurgicale** – leziuni hiperdense sau în mozaic > 25 ml (dar nechirurgicale).

Obiectivarea edemului cerebral se poate face fie prin inserţia de senzori de presiune intracraniană, fie imagistic (CT sau RMN). Edemul cerebral poate fi vasogenic (extracelular), celular sau ionic.

EDEMUL CEREBRAL POSTTRAUMATIC

- vasoplegia explică creşterea bruscă a presiunii intracraniene
- volumul sanguin este redus în ariile ischemiate
- apar modificări în autoreglarea circulaţiei cerebrale
- interleukina 1, sintetizată şi secretată de parenchimul cerebral, are o contribuţie importantă în apariţia edemului cerebral şi a ischemiei focale



Scanned with OKEN Scanner

Fluxul sanguin cerebral depinde de:
- presiunea parţială în sângele arterial a dioxidului de carbon (p_aCO_2)
- presiunea parţială în sângele arterial a oxigenului (p_aO_2)
- presiunea de perfuzie cerebrală şi autoreglarea acesteia (fluxul sanguin cerebral rămâne constant când presiunea arterială medie este cuprinsă între 60 şi 150 mmHg)
- analgosedare.

MONITORIZAREA SPECIFICĂ A BOLNAVULUI CU TRAUMATISM CRANIOCEREBRAL

- HEMODINAMICA CEREBRALĂ:
  - monitorizarea presiunii intracraniene
  - saturaţia oxigenului în bulbul venei jugulare interne (permite determinarea lactatului cerebral)
  - Echo Doppler transcranian
  - monitorizarea oxigenării tisulare cerebrale
  - EEG şi potenţiale evocate somatosenzoriale
  - examen computer tomografic
- HEMODINAMICA SISTEMICĂ:
  - presiunea arterială invazivă (determinarea lactatului sistemic)
  - ritm cardiac (segment ST)
  - monitorizare ventilatorie
  - temperatură, debit urinar orar
  - glicemie, osmolaritate plasmatică

Monitorizarea pacientului critic are drept scop adunarea datelor care reflectă statusul fiziologic, răspunsul la intervenţia terapeutică şi funcţionarea echipamentului utilizat.

Monitorizarea standard pentru pacienţii cu TCC izolat sau asociat în contextul traumei multiple constă în:
- ECG
- Presiune arterială medie, pe cale invazivă; linia arterială oferă avantajul recoltărilor orare de sânge pentru determinarea gazelor sanguine şi a lactatului sistemic
- Debit urinar orar
- Saturaţia periferică în oxigen
- Presiune venoasă centrală
- Cateter de arteră pulmonară
- Determinarea continuă prin capnometrie a E_TCO_2.

Monitorizarea specifică pacientului cu TCC sever presupune:
- monitorizarea presiunii intracraniene
- saturaţia în bulbul venei jugulare interne

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

- monitorizarea tisulară cerebrală
- EEG şi potenţiale somatosenzoriale
- Echo Doppler transcranian
- CT şi RMN (ultima investigaţie este dificil de realizat în condiţii de urgenţă sau la pacientul critic).

INDICAŢIILE MĂSURĂRII PRESIUNII INTRACRANIENE

- GCS < 8 asociat cu examen CT anormal
  - hematom, contuzie, edem cerebral, compresia cisternelor bazale
- CT normal şi cel puţin 2 criterii din următoarele:
  - vârsta peste 40 ani
  - TAS < 90 mmHg după resuscitare
  - semne focale uni- sau bilaterale

În hemodinamica cerebrală, importantă este monitorizarea CT seriată. Există 6 grade de evoluţie CT a TCC, stabilite de *Traumatic Coma Working Data*. Astfel, gradul 2 şi un scor Glasgow sub 8 impun monitorizarea presiunii intracraniene, fără de care nu se poate aplica o terapie corectă a edemului cerebral traumatic, deci a leziunii secundare.

Indicaţiile monitorizării presiunii intracraniene sunt extrem de largi, iar în condiţiile unui TCC, sunt următoarele:

1. examen computer tomografic anormal la internare
2. examen computer tomografic normal, dar pacienţii prezintă asociate două sau mai multe anomalii dintre:
   - presiune arterială sistolică sub 90 mmHg după resuscitarea adecvată
   - vârstă peste 40 ani
   - semne posturale uni- sau bilaterale.

Senzorii de presiune se inserează în spaţiul subdural, intraventricular şi intraparenchimatos, acesta din urmă furnizând „standardul de aur". Complicaţiile sunt sub 2% şi constau în sângerare, infecţie (meningită, ventriculită) şi detaşarea accidentală a senzorului.

Au fost identificate trei tipuri distincte de unde (denumite unde Lundberg):

Undele A sau „în platou" cu caracteristicile:

- tranzitorii, cu apariţie bruscă, care pornesc de la un platou deja crescut al valorii PIC (> 20 mmHg) şi au durată de 5-20 minute
- observate la pacienţii cu o PIC deja crescută şi care au o complianţă cerebrală scăzută
- creşterile presionale ating valori de 50-100 mmHg
- adesea produc simptome tranzitorii, paroxistice, denumite „semne de presiune"
- reflectă ischiemia cerebrală nereversibilă.

Undele B

- vârfuri ascuţite ce apar periodic, la fiecare 30 secunde – 2 minute

- creşteri ale PIC de 20-50 mmHg, dar nivelul de presiune nu este susţinut
- observate în legătură cu fluctuaţiile ciclului respirator (ca în respiraţiile Cheyne-Stokes)
- nu sunt considerate cu semnificaţie clinică.

Undele C
- legate de modificările normale ale presiunii arteriale sistemice
- apar de 4-8 ori pe minut
- presiunea creşte până la 20 mmHg
- nu sunt considerate cu semnificaţie critică.

Singura metodă de a limita extinderea leziunilor cerebrale secundare este prevenirea şi tratamentul cauzelor acestora, extra- şi intracerebrale.

Intervenţia neurochirurgicală se adresează, de urgenţă, leziunilor hiperdense cu volum mare (hematoame sub- şi extradurale). Indicaţiile sunt următoarele:

1. grosime peste 1cm pentru hematoamele extradurale sau un volum ce depăşeşte 25-30 ml pentru hematoamele intraparenchimatoase. Craniotomiile decompresive rămân controversate!
2. deviaţie >5 mm faţă de linia mediană, cu comprimarea ventriculului lateral
3. dispariţia cisternelor bazale
4. agravare clinică.

PRINCIPII DE TRATAMENT

- **menţinerea presiunii de perfuzie cerebrală**
- controlul presiunii arteriale
- menţinerea normooxiei şi normocapniei
- controlul osmolarităţii şi diurezei
- terapie anticonvulsivantă
- drenaj ventricular extern
- hipotermie moderată

MENŢINEREA PRESIUNII DE PERFUZIE CEREBRALĂ

PPC = MAP – PIC
- determinarea PPC este un indicator al „efectului de masă" (risc de angajare)
- PIC = 15-20 mmHg
  (> 20 mmHg implică atitudine terapeutică)
- PPC > 70 mmHg (prin scăderea presiunii intracraniene sau creşterea presiunii arteriale medii)

Scanned with OKEN Scanner

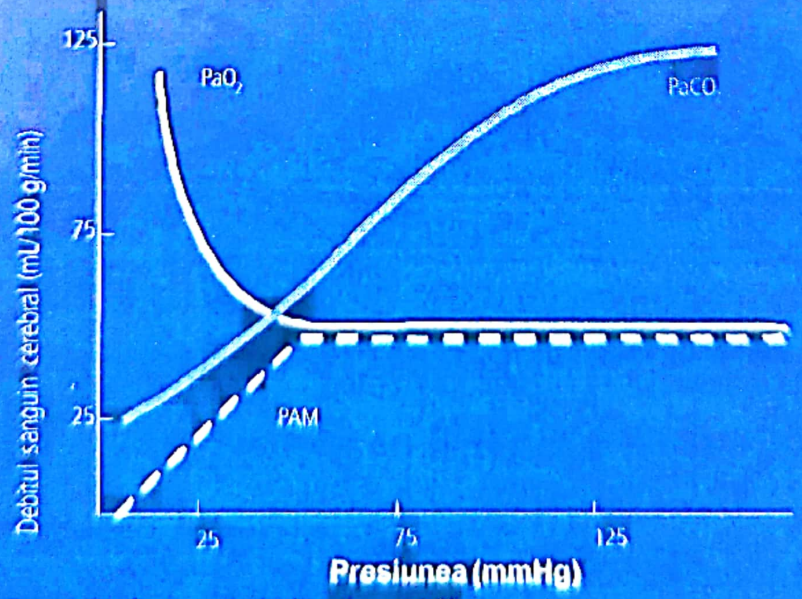
Tratamentul TCC sever este dependent de menţinerea presiunii de perfuzie cerebrală (PPC) şi/ sau de creşterea presiunii arteriale medii. PIC trebuie menţinută între 15-20 mmHg, iar PPC peste o limită arbitrară de 70 mmHg (sau o presiune arterială sistolică > 120 mmHg).

CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE

- volemie normală sau moderat crescută cu utilizarea de cristaloizi sau coloizi
- moderată hipernatremie (Na =140-145 mEq/l) concomitent cu corectarea hiperglicemiei
- catecolamine (dopamină, norepinefrină)
- scopul este menţinerea MAP > 90 mmHg.

Se combat toate episoadele de hipotensiune în scopul menţinerii autoreglării circulaţiei cerebrale. În acest scop, monitorizarea presiunii arteriale pe cale invazivă devine obligatorie. Terapia volemică presupune administrarea de soluţii cristaloide – se alege NaCl 0,9%, iar drept coloid Hidroxietilstarch – în scopul obţinerii unei osmolarităţi de ~ 300 mOsm/kg. Nu se recomandă Ringer lactat deoarece este hipoosmolar, şi nici soluţiile glucozate. Dacă normovolemia sau o uşoară hipervolemie nu sunt suficiente pentru atingerea stabilităţii hemodinamice, se adaugă catecolamine; se începe cu dopamină iar dacă răspunsul este inadecvat se utilizează Norepinefrină.

CONTROLUL HEMATOZEI ŞI HIPERCAPNIEI



- intubaţie prin tehnica de inducţie rapidă
- ventilaţie mecanică cu obţinerea $PaCO_2$ = 32-35 mmHg
- normooxie
- sedare, analgezie şi curarizare recomandate de rutină în terapia iniţială şi secundară a bolnavilor cu traumă cerebrală

Scanned with OKEN Scanner

O ventilaţie corectă poate corecta edemul cerebral per se; pacienţii sunt intubaţi, analgosedaţi şi chiar curarizaţi.

Trebuie renunţat la conceptul de „hiperventilaţie", deoarece se produce vasoconstricţie cu amplificarea zonelor de penumbră ischemică. Verificarea ventilaţiei se face prin măsurarea orară a gazelor sanguine, scopul fiind normooxia (p_aO_2= 90-100 mmHg) şi normocapnia (p_aCO_2 ~ 35 mmHg), precum şi prin determinarea diferenţei dintre lactatul sistemic şi cel cerebral. În acest mod se realizează şi alt deziderat terapeutic, şi anume controlul hipercapniei.

Analgosedarea este o componentă a schemei terapeutice uzuale, practicată în scopul diminuării stimulilor induşi de durere şi care duc secundar la HIC, pentru cerebroprotecţie etc.

- Terapia anticonvulsivantă se administrează cu scopul de a reduce incidenţa epilepsiei posttraumatice precoce (<7 zile)
- Drenajul ventricular extern – teoretic, este tratamentul de elecţie în sidroamele de hipertensiune intracraniană (HIC), dar este puţin realizabil în condiţiile în care ventriculii sunt deja comprimaţi şi trebuie inserat un cateter în interiorul acestora; în plus, nu se elimină cauza edemului cerebral.

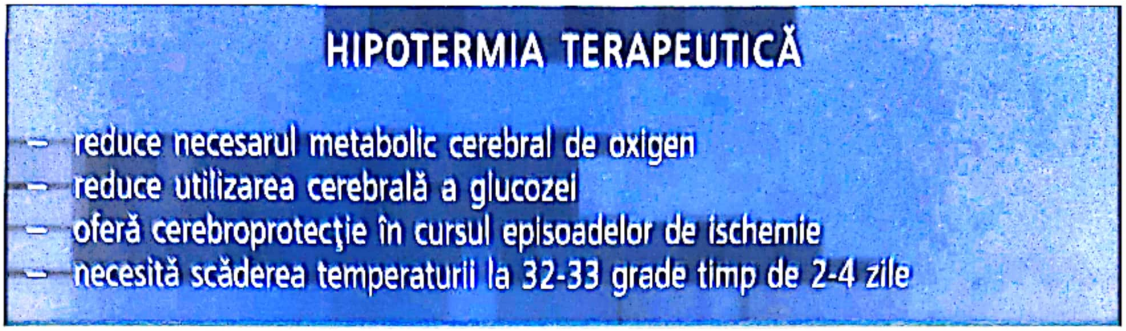
AGENŢI OSMOTICI ŞI DIURETICI

Sunt de primă intenţie în tratamentul edemului cerebral acut

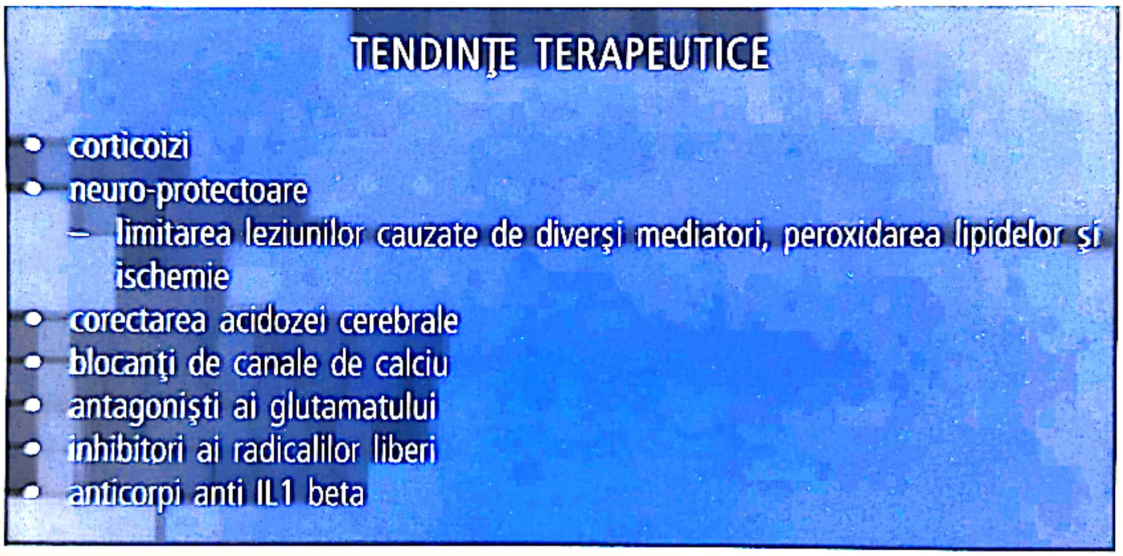
- Manitol
  - efect antioxidant
  - reduce volumul de lichid extracelular
  - scade vâscozitatea sângelui
  - scade fluxul sangvin cerebral prin reflex vasoconstrictor
  - reduce volumul LCR prin diminuarea producţiei
- Diuretice de ansă – Furosemid
  - util împreună cu Manitolul dacă se menţine normovolemia

Manitolul este medicament de primă linie în terapia de urgenţă a edemului cerebral, dar utilizarea sa în serviciile de Terapie Intensivă ridică efecte detrimentale: rebound la administrare, nefroză osmotică cu insuficienţă renală acută, iar în cazul hematoamelor extradurale utilizarea sa poate fi responsabilă de creşterea în volum a acestora. Agenţii diuretici conduc la instabilitate hemodinamică cu contracţie volemică, hipotensiune şi risc de ischemie, pe lângă pierderea de electroliţi.

Scanned with OKEN Scanner



Hipotermia terapeutică moderată, la 32-33°, are ca efecte: un grad de cerebroprotecţie în condiţii de ischemie; reducerea consumului metabolic cerebral de O_2, precum şi cel al glucozei. Protecţia cerebrală prin hipotermie este atribuită: reducerii eliberării de glutamat, dopamină, glicină; se recuperează sinteza ubiquitinei; se inhibă proteinkinaza C; se reduce peroxidarea lipidică mediată de radicalii liberi.



Tendinţele noi terapeutice în TCC se referă la mai multe posibilităţi a căror eficacitate trebuie demonstrată. Astfel, se vorbeşte despre:

- corticosteroizi
- neuroprotecţie – se studiază efectul ciclosporinei A şi al lamotriginei (un blocant de canale de sodiu cu proprietăţi anticonvulsivante) ca metode noi de cerebroprotecţie.
- corectarea acidozei cerebrale – administrarea THAM (Trometamol, Trishidroximetilaminometan) pentru tratamentul HIC în condiţii de TCC scade imediat PIC, fără a modifica presiunea arterială medie. THAM a fost cel puţin la fel de eficient ca manitolul 20% în scăderea PIC şi stabilizarea PPC cu efect mai îndelungat. Mecanismul prin care THAM scade PIC şi îmbunătăţeşte activitatea electrică cerebrală (evidenţiată prin EEG) este: corectarea balanţei acido-bazice a LCR şi a ţesutului cerebral, diureză osmotică, scăderea edemului cerebral, reducerea zonei de penumbră.
- blocanţii de canale de calciu – s-a diminuat entuziasmul iniţial legat de nimodipină şi nicardipină ca neuroprotectoare.
- antagoniştii glutamatului

Scanned with OKEN Scanner

- inhibitorii radicalilor liberi: ischemia este asociată cu creşterea producţiei de acid arahidonic, deplasarea proteinelor transportoare de fier, aceste procese având drept final producerea de radicali liberi. Ca antioxidanţi se utilizează: tirilazad (un lazaroid, 21-aminosteroid), sulfatul de magneziu, acetilcisteina, acidul ascorbic.
- anticorpi neutralizanţi anti IL1 beta. Aşa cum am menţionat, IL1 este un puternic mediator proinflamator sintetizat în ţesutul cerebral, cu rol în edemul cerebral secundar ischemiei focale. S-a observat că administrarea Ac anti IL1 beta scade acumularea de apă intracerebral.

CORTICOIZII – MECANISM DE ACŢIUNE NEUROPROTECTOR

- inhibarea peroxidării lipidice
- inhibarea hidrolizei lipidice şi a formării de eicosanoizi
- menţinerea fluxului sanguin tisular
- stimularea efluxului Ca^{+2} intracelular
- reducerea degradării neurofilamentelor – protecţia integrităţii neurostructurale a axonului
- îmbunătăţirea excitabilităţii neuronale şi a transmisiei sinaptice
- efect de stabilizare membranară

S-a demonstrat că metilprednisolonul blochează căile prin care procesul de imunoactivare produce distrucţie celulară, respectiv suprimă eliberarea markerilor proinflamatori: oxidul nitric, moleculele de adeziune, interferonul γ, interleukinele 1, 2, 3, 5, 6 şi 8, factorul de necroză tumorală, bradikinina, histamina, serotonina, eicosanoizi, precum şi adeziunea granulocitelor. O doză de 25-30 mg/kgc este necesară pentru a atinge efectul nongenomic stabilizator al membranei. Inactivarea ATPazei Na^+K^+/Ca^{2+} – dependente este corelată cu peroxidarea lipidelor şi alterarea ultrastructurii neuronale în faza acută a TCC. Metilprednisolonul are rolul de a activa acest tip de ATPază şi de a limita lipoperoxidarea.

CORTICOIZII

- Prin TCC mor anual 1 milion de oameni.
- Statisticile au arătat că steroizii reduc rata de deces cu 2% în cazul TCC.
- S-au efectuat numai trialuri randomizate pe loturi mici.
- Deşi beneficiul pare moderat, efectul raportat la numărul mare de traumatisme este important. Practic, se previne un deces la 50 de pacienţi.
- În prezent se derulează trialul CRASH în mai multe centre europene de politraumă.

Scanned with OKEN Scanner

TRIALUL CRASH
(Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury)

- trial lot studiu - placebo, ce evaluează efectele infuziei continue - 48 ore - ale metilprednisolonului la adulţii cu TCC şi alterarea stării de conştienţă.
- va trebui să stabilească:
  - efectul dozelor mari de corticosteroizi asupra decesului sau sechelelor neurologice
  - efectul administrării continue asupra riscului de infecţie şi al sângerării gastrointestinale.

Aşadar, trialul CRASH, actualmente în derulare, urmăreşte stabilirea următoarelor fapte:

– care este efectul dozelor mari de corticosteroizi, în speţă al metilprednisolonului, asupra prognosticului vital imediat şi tardiv (sechele neurologice, disabilităţi)

– care este riscul reacţiilor adverse produse prin administrarea corticoidului, şi anume: sângerarea gastrointestinală, complicaţii ale evoluţiei locale a plăgilor, complicaţii pulmonare, necroză avasculară osoasă.

II. LEZIUNEA MEDULARĂ ACUTĂ

FIZIOPATOLOGIA TRAUMATISMULUI MEDULAR

- Trauma penetrantă
  - leziune structurală parţială sau completă
- Trauma închisă
  - nu are loc lezarea directă a tracturilor nervoase
  - anomalie în circulaţia sangvină medulară
  - necroză hemoragică în regiunea centrală
  - edem extensiv secundar
- Consecinţa:
  - pierderea funcţiei măduvei spinării - senzorială, simpatică şi motorie

Trauma închisă, mai frecventă, nu produce în general lezarea directă a fibrelor nervoase, în schimb determină o anomalie în circulaţia sanguină medulară: se iniţiază o zonă de necroză hemoragică în regiunea medulară centrală şi, în funcţie de severitatea leziunii, edemul şi necroza rezultante se pot extinde astfel încât pot cuprinde întregul diametru medular. Corelaţia clinică este pierderea rapidă a funcţiei medulare, ce poate evolua până la paralizie totală senzitivă, simpatică şi motorie sub nivelul afectat. Aspectul clinic se modifică în dinamică dar, în general, starea pacientului după primele 24 ore rămâne definitivă. Trebuie specificat că distrucţia substanţei cenuşii afectează

inv. 155530

Scanned with OKEN Scanner

doar câteva dermatoame, în schimb efectul funcţional major rezultă din afectarea substanţei albe care izolează regiunea situată sub nivelul traumei de controlul superior.

Traumatismul medular trece prin trei faze evolutive:

1. Imediat după evenimentul traumatic, pe o durată de câteva minute, se desfăşoară prima fază, caracterizată de eliberarea masivă de catecolamine, probabil din terminaţiile simpatice. Rezultatul este hipertensiunea şi redistribuţia sângelui din periferie spre circulaţia pulmonară. Această fază este, din motive evidente, observată numai experimental, la animale. După această reacţie are loc vasodilataţia sub nivelul leziunii medulare, producându-se hipotensiune proporţională cu nivelul injuriei şi bradicardie în cazul pacienţilor cu leziune peste T_5 (datorită decuplării de nervi cardioacceleratori) – manifestări reunite sub denumirea de şoc neurogenic. De asemenea, se mai observă paralizia flască a muşchilor voluntari, poikilotermie, retenţie de fecale şi vezică atonă, dilatată, care se goleşte numai prin preaplin – caracteristicile şocului spinal. În acest moment se face diagnosticul diferenţial al hipotensiunii din şocul spinal cu cea din hemoragie.

2. După 3-5 zile sistemul nervos autonom reintră în funcţiune. Presiunea arterială şi frecvenţa cardiacă revin la normal şi chiar poate apărea un răspuns mediu hipertensiv la stimulare sub nivelul leziunii, cel mai adesea la umplerea vezicii urinare (hiperreflexie autonomă).

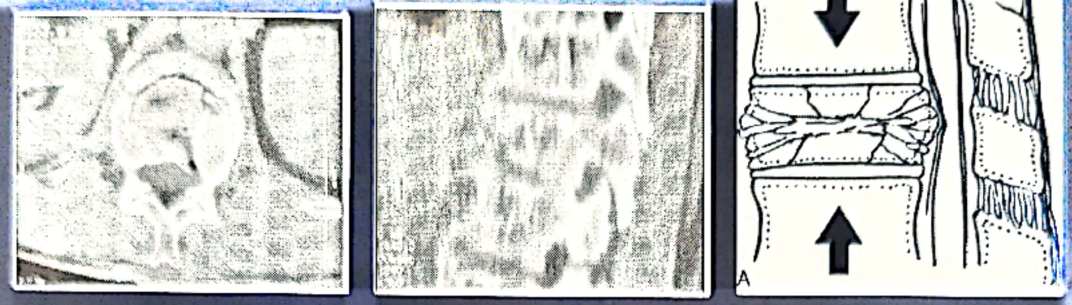
3. După 4-6 săptămâni începe faza cronică caracterizată de paralizie spastică, spasme tonico-clonice ale extremităţilor, vezică autonomă şi hiperreflexie autonomă şi motorie severă.

STADIILE TRAUMATISMULUI MEDULAR

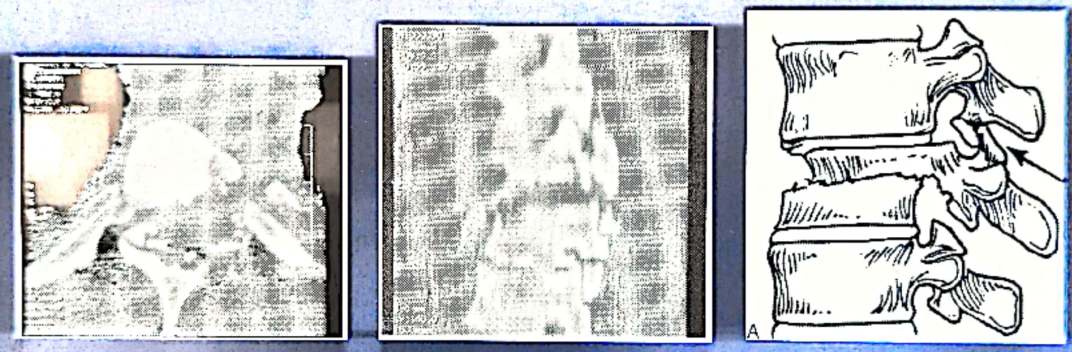
- Imediat (la câteva minute):
  - eliberare masivă de catecolamine
  - hipertensiune arterială
  - şocul spinal:
    - vasodilataţie sub nivelul leziunii medulare, cu hipotensiune
    - bradicardie (dacă leziunea este peste T5)
    - paralizie flască
    - poikilotermie
    - constipaţie
    - vezică urinară atonă
- După 4-5 zile:
  - revine funcţia autonomă nervoasă
  - răspuns hipertensiv moderat pentru stimuli aplicaţi sub nivelul lezional (hiperreflexie autonomă)
- După 4-6 săptămâni:
  - începe faza cronică
  - paralizia spastică este caracteristică
  - vezică urinară autonomă
  - hiperreflexie motorie şi autonomă
  - spasme tonice şi clonice ale extremităţilor

Scanned with OKEN Scanner

CT spinal (cu reconstrucţie laterală): fractura corpului vertebral prin compresie axială. Deplasarea posterioară a fragmentelor osoase în canalul medular.



CT spinal (cu reconstrucţie laterală): fractură cu dislocare a corpului vertebral.



ROLUL CORTICOTERAPIEI

- Metilprednisolonul
  - inhibă peroxidarea şi hidroliza lipidelor la nivelul leziunii; ca urmare se blochează degradarea membranelor celulare cu generarea consecutivă de subproduşi ai acidului arahidonic
  - inhibă intrarea calciului intracelular
  - inhibă degenerarea neurofilamentelor
  - restabileşte potenţialul de repaus neuronal
  - restabileşte transmiterea sinaptică
  - consecinţe: se îndepărtează radicalii liberi şi se îmbunătăţeşte fluxul sanguin regional

Scanned with OKEN Scanner

SCHEMA DE ADMINISTRARE A METILPREDNISOLONULUI

- începerea terapiei în primele 3 ore de la injurie
- bolus de 30 mg/kgc într-o oră
- urmat într-o oră de perfuzie intravenoasă continuă 5,4 mg/kgc/oră pentru următoarele 23 - 47 ore
- rezultatele sunt mai bune la bolnavii cu deficite parţiale la care tratamentul durează 24 ore şi se iniţiază la 3 ore de la leziune şi la cei cărora li s-a administrat tratament de 48 ore început la 3-8 ore de la accident

Trialurile NASCIS-2 şi NASCIS-3 *(National Acute Spinal Cord Injury Studies)*

Ambele studii au demonstrat îmbunătăţirea funcţiei motorii la pacienţii cu deficite motorii şi senzoriale parţiale consecutive traumei vertebromedulare.

- NASCIS-2
  - dozele mari de metilprednisolon NU au fost asociate cu creşterea ratei complicaţiilor (durata tratamentului de 24 ore)
- NASCIS-3
  - pentru tratamentul de 48 ore apare o incidenţă crescută a pneumoniei severe şi a sepsisului sever

Cel mai clar element demonstrat de studiul NASCIS-2 *(National Acute Spinal Cord Injury Studies)* a fost acela că dozele mari de metilprednisolon administrate pe parcursul a 24 ore nu au fost asociate cu creşterea ratei complicaţiilor. Din nefericire, studiul NASCIS-3 a arătat că pacienţii care au fost trataţi timp de 48 de ore au avut o incidenţă mai mare atât a sepsisului cât şi a pneumoniei severe. După aceste rezultate, se poate spune (în cea ce priveşte metilprednisolonul şi leziunea medulară acută) că „dacă este o mică şansă care poate fi folosită, atunci aceasta merită efortul".

CONCLUZIE

- în traumatismele medulare se menţine terapia precoce cu metilprednisolon în doze mari
- în TCC, studiul CRASH aflat în desfăşurare poate că va elucida rolul corticoterapiei în tratamentul edemului cerebral posttraumatic

În concluzie, se poate afirma că pentru traumatismele vertebromedulare în fază acută metilprednisolonul este parte componentă a schemei standard de tratament şi că rolul corticosteroizilor în terapia edemului cerebral posttraumatic rămâne să fie stabilit după finalizarea studiului CRASH.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu corticosteroizi în neurochirurgie

Dr. Dumitru Bejan
Secţia de ATI
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN NEUROCHIRURGIE

Indicaţii categorice – edem cerebral vasogen

- Tumori cerebrale
- Abcese cerebrale
- Hemoragie subarahnoidiană
- Traumatisme medulare
- Adjuvant în terapia durerii
- Tratament de substituţie în tumori hipofizare

Indicaţii relative – traumatisme craniocerebrale (TCC)

Contraindicaţii

- Infarct cerebral
- Hematom intracerebral

Vom prezenta în cele ce urmează:

- edemul cerebral peritumoral
- traumatismele spinale
- controversele din edemul cerebral post-traumatic.

Este în general acceptat că acţiunea hormonilor glucocorticoizi pe celulele ţintă depinde de câţiva factori, care includ legarea de receptorii steroizi citoplasmatici, transportul complexului receptor-hormon la nivelul nucleului, elementul de activare a ADN-ului şi, în final, activarea genelor transcripţionale. Receptorii steroizi au fost evidenţiaţi în primul rând la nivelul endoteliului vascular, ceea ce arată că locul potenţial de acţiune este atât la nivelul barierei hematoencefalice, cât şi al ţesutului neuronal.

Corticoterapia poate fi benefică în afecţiunile neurochirurgicale prin: efectul antiinflamator, stabilizarea membranelor celulare, scăderea metabolismului cerebral al glucozei, reducerea agresiunii biochimice şi a celei celulare. Când ne referim la corticoterapie şi neurochirurgie suntem tentaţi să facem aprecieri doar la adresa edemului cerebral. Noile achiziţii fiziopatologice, în special cele privind trauma neuronală, se referă mai mult la modificările biochimice şi celulare care pot fi reduse de metilprednisolon. Terapia cu corticosteroizi nu mai este privită ca o terapie antiedematoasă, ci ca terapie fiziopatologică.

Două substanţe s-au impus în terapia neurochirurgicală: dexametazona (DX) şi metilprednisolonul (MP) pentru că determină retenţie hidrosalină minimă, spre deosebire de ceilalţi corticoizi. Este nefirească utilizarea în edemul cerebral a unei substanţe care prin acţiunea ei *per se* produce edem (de ex. hidrocortizon).

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA EDEMULUI CEREBRAL

TIPUL EDEMULUI	VASOGEN	CITOTOXIC	HIDROCEFALIC	ISCHEMIC	OSMOTIC
PATOGENEZĂ	PERMEABILITATE CAPILARĂ CRESCUTĂ	TULBURAREA METABOLISMULUI INTRA-CELULAR	PRESIUNE INTRAVENTRIC. CRESCUTĂ	APORT DE OXIGEN DIMINUAT	HIPOOSM. PLASMA
FLUID	FILTRAT PLASMATIC	ULTRAFILTRAT PLASMATIC	LCR		ULTRAFILTRAT PLASMATIC HIPOTON
LOCALIZARE	SUBSTANȚA ALBĂ – EXTRACELULAR	SUBSTANȚA ALBĂ SAU CENUȘIE – INTRACELULAR	SUBSTANȚA ALBĂ EXTRACELULARA	SUBSTANȚA CENUȘIE ȘI ALBĂ	SUBSTANȚA CENUȘIE INTRACEL.; SUBSTANȚA ALBĂ EXTRACEL
BARIERA CREIER-SÂNGE	ÎNTRERUPTĂ	INTACTĂ	INTACTĂ	VARIABIL	INTACTĂ
CT	HIPODENSITATE ÎN SUBSTANȚA ALBĂ		HIPODENSITATE ÎN SUBSTANȚA ALBĂ	HIPODENSITATE ÎN SUBSTANȚA ALBĂ ȘI CENUȘIE	
EXEMPLE CLINICE SAU EXPERIMENTALE	TCC SAU TUMORĂ CEREBRALĂ	INTOXICAȚII	HIDROCEFALIE	INFARCT CEREBRAL	INTOXICATIE CU APĂ

Există şi edem cerebral intracelular, exogenic ionic şi compresiv

Edemul cerebral este considerat o reacţie nespecifică a creierului la orice agresiune (ischemică, inflamatorie, reperfuzie).

În edemul cerebral nu se produce o creştere a cantităţii de lichid extracelular, ca în celelalte organe, ci are loc balonizarea şi apoi distrugerea celulei nevrogliale. Rolul de spaţiu extracelular în sistemul nervos este îndeplinit de celula glială. Aceste date constituie cheia patogeniei edemului cerebral.

Două tipuri de edem au fost recunoscute încă din 1905, când Reichardt a diferenţiat un creier umflat uscat *(dry swollen brain)* de un creier edemaţiat umed *(wet edematous brain)*. Ulterior, Klatzo (1967) a introdus termeni ca „citotoxic" şi „vasogen" pentru a descrie mecanismele de formare a acestor tipuri primare intra- şi extracelulare de edem.

Edemul vasogen este rezultatul distrugerii BHE.

Edemul citotoxic se datorează reţinerii intracelulare de apă. Exemplele clasice de edem citotoxic sunt leziunile cerebrale hipoxice, ischemice, hipercapnice din intoxicaţii.

Efectele distructive ale edemului cerebral determină:

- creşterea PIC (presiunea intracraniană)
- modificări biochimice şi celulare ce induc leziunea secundară.

CORTICOSTEROIZII ÎN TRATAMENTUL EDEMULUI CEREBRAL PERITUMORAL

Scad permeabilitatea barierei hematoencefalice în interiorul tumorii

- Inhibă activarea fosfolipazei A2 şi prin aceasta formarea de acid arahidonic şi LT în tumori
- Cresc rezistenţa substanţei albe înconjurătoare *(the sink)* la pătrunderea de apă şi proteine
- Posibil efect benefic prin scăderea metabolismului cerebral al glucozei

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii scad permeabilitatea barierei hematoencefalice din interiorul tumorilor, reducând astfel rata de formare a edemului. Datorită faptului că absorbţia fluidului de edem de către ventriculei nu este afectată, edemul care înconjoară tumora este redus prin stabilirea unui nou echilibru, rezultat aldiferenţei dintre rata de formare a edemului şi cea de reabsorbţie. Mecanismul prin care acţionează corticosteroizii în sensul reducerii edemului nu a fost încă explicat în totalitate. Câteva ipoteze ar fi:

- Corticosteroizii inhibă activitatea fosfolipazei A_2, enzimă care eliberează acidul arahidonic membranar; acidul arahidonic liber este transformat în leucotriene care sunt responsabile de formarea edemului.
- Altă posibilitate ar fi influenţarea directă a stabilităţii capilarelor cerebrale, transportului electrolitic sau acţiunea asupra lizozomilor.
- Altă ipoteză, interesantă, este cea conform căreia corticosteroizii cresc rezistenţa substanţei albe înconjurătoare la pătrunderea de apă şi proteine.
- S-a emis şi ipoteza că efectul benefic al corticosteroizilor (dexametazonă) în tratamentul pacienţilor cu tumori cerebrale s-ar datora în primul rând scăderii metabolismului cerebral al glucozei. Aceasta poate explica de ce DX (dexametazona) şi MP (metilprednisolonul) influenţează clinic edemul cerebral vasogen, în timp ce celelalte forme nu sunt influenţate terapeutic.

Corticosteroizii rămân una dintre cele mai importante medicaţii utilizate în neurochirurgie pentru controlul edemului cerebral vasogenic.

CORTICOSTEROIZI - CLASIFICARE

	Doze echiv.	Activ. GCR	Activ. MCR	Inhibarea hipofizei	Timp de acţiune (ore)	Legarea de CBG3	Afinitatea relativă faţă de R
Cortizol	20,0	1	+++	1	<24	100	100
Prednisolon	5,0	4	++	4	<24	58	220
Metilprednisolon	4,0	5	+	5	<24	<1	1190
Triamcinolon	4,0	5	+	5	24-48	<1	190
Dexametazonă	0,75	25	+/-	40-50	>48	<1	710
Betametazonă	0,6	25	+/-	40-50	>48	<1	540

Valoarea terapeutică a corticoizilor în edemul cerebral depinde de:

– capacitatea de penetrare a barierei hematoencefalice (liposolubilitate, cu un avantaj categoric pentru metilprednisolon);

– retenţia hidrosalină (efect mineralocorticoid similar pentru DX şi MP).

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul vaselor cerebrale, celulele endoteliale au o dispoziţie particulară, fiind aproape fuzate, cu foarte puţini pori, formând bariera hematencefalică. Aceasta permite trecerea substanţelor liposolubile, dar nu a celor ionizate sau a celor cu greutate moleculară mare. Substanţele liposolubile, O_2, CO_2 trec liber bariera, în timp ce majoritatea ionilor, proteinele, substanţele cu greutate moleculară mare (cum ar fi manitolul) o traversează mai greu.

Apa se mişcă liber prin bariera hematoencefalică, de aceea schimbările rapide în concentraţia electroliţilor plasmatici (şi secundar ale osmolarităţii) determină un gradient osmotic între plasmă şi creier.

Bariera hematoencefalică poate fi afectată în hipertensiunea arterială severă, tumori, traumatisme, accidente vasculare, infecţii, convulsii, stări cu hipoxie sau hipercapnie marcată. În aceste condiţii schimburile fluidelor prin barieră devin dependente de presiunea hidrostatică, fiind mai puţin influenţate de gradientele osmotice.

Se disting 3 zone ale BHE: *sânge-ţesut cerebral; sânge-LCR; LCR-ţesut cerebral.*

Există arii specifice de mici dimensiuni în sistemul nervos central, unde bariera hematoencefalică lipseşte sau este slab reprezentată: plexurile coroide, aria posttrema, eminenţa mediană, neurohipofiza, glanda pineală, zonele subfornicale şi comisurale, proeminenţa supraoptică.

DEXAMETAZONA (DX)

- *Tumori cerebrale şi spinale*
  - preoperator 3 x 4 mg/zi (minim 3 zile preoperator)
  - tumori decompensate 3 x 4 mg/zi (3 zile)
  - postoperator 3 x 4 mg/zi
- *Abcese cerebrale* 3 x 2 mg/zi
- *Hemoragii subarahnoidiene*
  - reduce inflamaţia meningeală
  - 3 x 4 mg/zi o săptămână, apoi se scade progresiv
- *Adjuvant*
  - în terapia durerii 3 x 4 mg/zi (7 zile)
  - în terapia antiemetică 3 x 4 mg/zi

Cele mai cunoscute şi folosite substanţe corticoide sunt dexametazona şi metilprednisolonul, pentru că nu dau retenţie hidrosalină şi nu accentuează edemul cerebral care constituie obiectul terapiei. Totuşi, administrarea prelungită poate determina hiperglicemie, care accentuează edemul şi acidoza cerebrale.

Dexametazona în doze uzuale are eficacitate numai în edemul cerebral peritumoral, fiind lipsită de eficienţă în edemul ischemic şi traumatic. Edemul peritumoral apare mai frecvent în afecţiunile maligne (glioblastoame), şi excepţional de rar în afecţiunile benigne (meningioame), când membrana hematoencefalică rămâne intactă.

Factorii vasculari de permeabilitate, ca bradikinina, sunt de asemenea elemente vasoactive cu influenţă în edemul vasogenic peritumoral.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul cerebral peritumoral sau din vecinătatea abceselor cerebrale implică:

– permeabilitate crescută a barierei hematoencefalice în tumoră *(the faucet- robinet)*, astfel încât albumina şi alte proteine trec de barieră şi transportă cu ele şi apă, în sensul gradientului osmotic;

– ţesutul care înconjoară tumora, unde bariera este normală, dar unde există şi edem, datorat gradientelor osmotice ale apei şi proteinelor care au favorizat trecerea de bariera tumorală, anormală, răspândită în urmele de substanţă albă din ţesutul înconjurător (*the sink- chiuveta*), înspre ventriculi;

– ventriculul, unde apa şi proteinele sunt absorbite şi eliminate împreună cu lichidul cerebro-spinal.

METILPREDNISOLONUL (MP)

Intervenţii chirurgicale

- **fără deficit neurologic major**
  - **2 x 40 mg i.m./i.v. preoperator**
  - **2 x 40 mg i.m./i.v. postoperator**
- **cu deficit neurologic major**
  - **2 x 40 mg i.m./i.v. 8 zile**
  - **2 x 40 mg până la ameliorarea clinică**

Intervenţii stereotaxice:

- **2 x 40 mg i.m./i.v. preoperator**
- **40 mg i.m./i.v. ziua operaţiei**
- **40 mg i.m./i.v. 24 ore postoperator**
- **20 mg după 24 de ore**

- *Traumatismele medulare* – megadoze
- *Neuroprotector în tromboliza intraarterială* 30-50 mg i.a., înaintea administrării rTPA (5-25 mg), streptokinazei (100.000-250.000 u)
- *Combaterea vasospasmului* din SAH 100-200 mg i-ventricular
- *Radioterapie* – adjuvant: 500 mg pe zi alternant
- *Prevenirea tulburărilor hemodinamice intraoperatorii:* 100-200 mg

MP inhibă formarea edemului peritumoral prin stabilizarea membranelor şi prin efectul antiinflamator.

Efectul benefic al MP asupra edemului peritumoral (al tumorilor primare sau metastatice), se concretizează prin amendarea rapidă a simptomatologiei neurologice: îmbunătăţirea atenţiei, dispariţia cefaleei şi a vărsăturilor, diminuarea deficitului neurologic focal. Tratamentul se începe cu metilprednisolon în doze de 30-50 mg/zi, urmate de o scădere treptată. Nu există un consens asupra dozajului şi duratei tratamentului, dar se evită terapia pe termen lung. Nu s-a demonstrat o relaţie între beneficiul terapeutic şi măsurarea presiunii intracraniene.

Scanned with OKEN Scanner

MP interferează cu sistemele de mediaţie serotoninergică, putând genera tulburări psihice în cadrul sindromului post-contuzional.

DX are acelaşi număr de grupări metil ca şi MP şi în plus o grupare de fluor care îi scade liposolubilitatea; drept urmare, are un pasaj redus prin BHE, la fel ca şi hidrocortizonul.

• În intervenţiile stereotaxice, efectul antiinflamator al corticoizilor este benefic prin prevenirea şi limitarea edemului local.

• În traumatismele cu interesare medulară metilprednisolonul previne degenerarea axonală anterogradă post-injurie la nivelul neuronilor motori, îmbunătăţeşte recuperarea motorie la 6-12 luni post-traumatic (NASCIS II), previne mielopatia indusă de eliberarea de ioni de Fe. De asemeni, metilprednisolonul inhibă peroxidarea lipidică, atenuează hipoperfuzia secundară, previne acumularea precoce de acid lactic post-injurie, efecte nu ce par a fi dependente de receptorii glucocorticoizi. Aceasta a dus la descoperirea unei noi serii de corticoizi 21 aminosteroizi, care sunt puternici inhibitori ai peroxidării lipidice, dar fără activitate glucocorticoidă (Tirilazad-mesilat).

• În tratamentul neuroprotector care însoţeşte tromboliza arterială se consideră că administrarea de MP în doze de 30-50 mg trebuie să preceadă dozele mici de rTPa (5-25 mg) sau de streptokinază (100.000-250.000 de unităţi). Această asociere creşte rezistenţa endotelială şi neuronală din zona de penumbră ischemică. Angioplastia se efectuează în intervalul de 6-18 luni de la atacul cerebral.

• S-a încercat, de asemenea, administrarea de MP intraventricular pentru combaterea vasospasmului din hemoragia subarahnoidiană.

• În chirurgia tumorilor cerebrale MP asigură o mai bună stabilitate prin scăderea frecvenţei şi amplitudinii episoadelor de bradicardie sau tahicardie şi a episoadelor de hipo- sau hipertensiune.

EFECTELE METILPREDNISOLONULUI

- Inhibă peroxidarea lipidică
- Inhibă eliberarea de acid arahidonic
- Atenuează hipoperfuzia secundară (irigaţia tisulară)
- Previne acumularea precoce de acid lactic postinjurie
- Previne degenerarea anterogradă axonală
- Inhibă pătrunderea Ca intracelular
- Inhibă degenerarea neurofilamentelor
- Restabileşte potenţialul de repaus neuronal şi transmiterea sinaptică
- Previne mielopatia indusă de eliberarea ionilor de Fe

Aşadar, MP acţionează în principal asupra mecanismelor celulare şi biochimice şi asupra resuscitării neuronale.

Nu influenţează semnificativ:

– volumul cerebral şi PIC

– fluxul sanguin cerebral (FSC) şi presiunea de perfuzie cerebrală (PPC).

Cele mai importante efecte se exercită asupra RLO (radicalilor liberi de O_2) şi asupra barierei hematoencefalice, pe care o stabilizează. Prin aceasta se poate completa terapia neurotropă ci

Scanned with OKEN Scanner

scădere a HIC. Spre deosebire de alte substanţe antioxidante exogene, MP are o valoare mai mare pentru că traversează cu uşurinţă bariera hematoencefalică. BHE, care reprezintă cea mai importantă structură protectoare a creierului, limitează şi pasajul altor substanţe ce pot fi foarte utile din punct de vedere farmacologic: blocanţi de Ca; antagonişti AAE (aminoacizi excitatori); inhibitori ai acidului arahidonic.

În acest context, MP reprezintă o soluţie terapeutică extrem de tentantă şi rămâne de văzut dacă rezultatele clinice vor fi la fel de convingătoare. În ultimul timp, se pare că în tratamentul edemului cerebral post-traumatic primează intervenţiile chirurgicale în raport cu mijloacele farmacologice.

METILPREDNISOLON - MEGADOZE

- 30 mg/kgc o oră, apoi 5,4 mg/kgc 23 de ore
- 15-20 mg/kgc ineficientă pe radicalii liberi
- 60 mg/kgc nu a evidenţiat beneficii terapeutice
- Proprietăţi farmacologice: metabolizare hepatică
  85% - doze mici; 48% - mega doze
- Saturaţia receptorilor cortizonici endoteliali
- Traversarea barierei hematencefalice – liposolubilitate ↑
- Acţiune asupra receptorilor cortizonici citoplasmatici
- Administrarea continuă este mai eficientă decât cea în bolus
- Nu este influenţată de FSC, PPC, vasodilataţie

De ce se sunt necesare megadozele de MP?

Pentru MP există un mecanism de saturaţie cu autoinhibiţie la nivelul endoteliului capilar. După 10 minute de perfuzie există o supresie semnificativă legată de doză, atât pentru transportul MP spre ţesutul cerebral, cât şi pentru legarea în capilare. Se crede că MP traversează BHE la o rată scăzută, folosind un mecanism de saturaţie cu afinitate redusă, care implică receptorii glucocorticoizi endoteliali. Mai mult încă, o parte din MP rămâne concentrat pentru o perioadă scurtă în capilarele cerebrale. Permeabilitatea selectivă a BHE pentru steroizi este liniară, în funcţie de liposolubilitatea steroizilor şi invers proporţională cu numărul de atomi de carbon din formula fiecăruia.

Trebuie ţinut cont că metabolizarea hepatică a MP, până să traverseze BHE, se produce în proporţie de 84% pentru dozele scăzute şi de 48% pentru megadoze. Traversarea BHE se face conform legii de liberă difuziune, printr-un mecanism de transport transmembranar, după saturarea receptorilor glucocorticoizi endoteliali. Astfel, o mare cantitate de MP rămâne sechestrată în receptorii specifici şi acesta pare să fie mecanismul prin care corticosteroizii stabilizează BHE. Aceasta nu este influenţată direct de fluxul sanguin cerebral, de presiunea de perfuzie sau de vasodilataţie. În acest context trebuie înţelese megadozele de MP care, pentru a acţiona la nivel neuronal, trebuie să depăşească capacitatea metabolică a ficatului, apoi să producă saturaţia receptorilor corticosteroizi endoteliali şi, în sfârşit, să traverseze BHE. Astfel, infuzia continuă de MP este capabilă să asigure constant saturaţia receptorilor, mai eficient decât administrarea în bolus.

Pentru a aprecia valoarea corticoterapiei în TCC, în prezent se efectuează studiul CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) în mai multe ţări, pe mii de cazuri, după un protocol unitar asemănător celui din NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Scale).

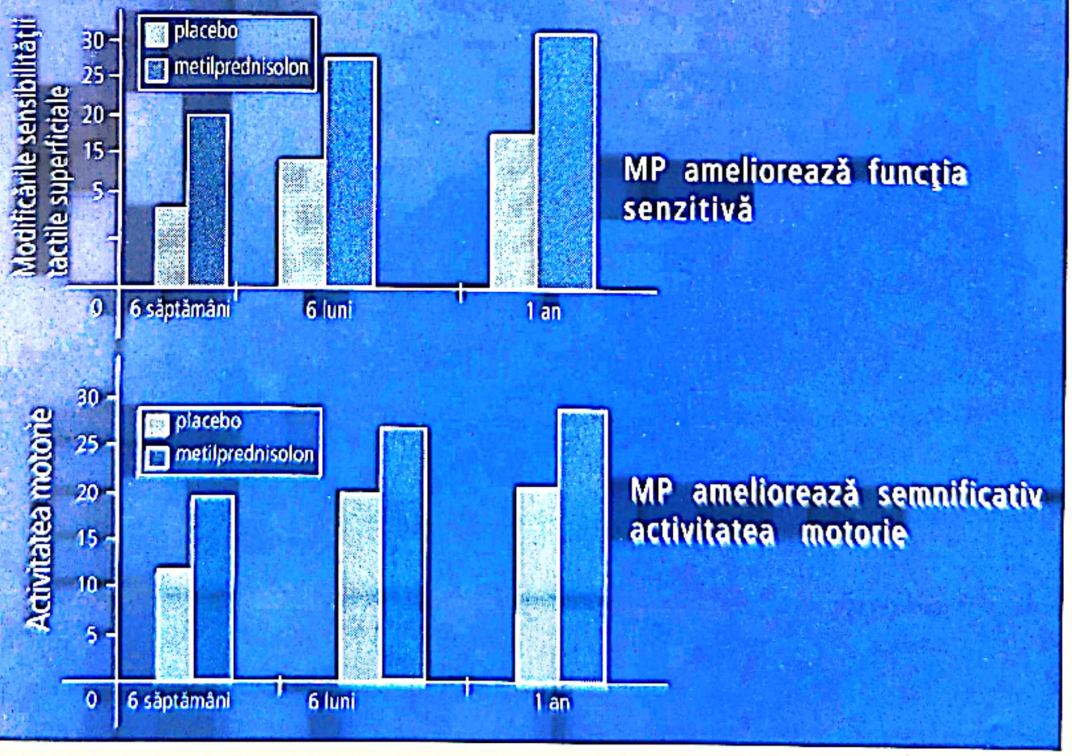
Scanned with OKEN Scanner

MP ÎN TRAUMATISMELE SPINALE

- NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Scale)
- NASCIS I (1977)
  - 1000 mg + 250 mg la 6 h – 10 zile
- NASCIS II (1985)
  - 30 mg/kgc prima oră
  - 5,4 mg/kgc următoarele 23 h
- NASCIS III (1991-1996)
  - MP comparativ cu Tirilazad mesilat 48 h

  Rezultate
- eficienţă crescută în administrarea < 48 h, începută la 3-8 h
- a îmbunătăţit nivelul recuperării motorii la 6 săpt. şi la 6 luni

AVANTAJELE ADMINISTRĂRII I.V. A DOZELOR MARI DE SOLU-MEDROL LA PACIENŢII CU TRAUMATISM AL COLOANEI VERTEBRALE

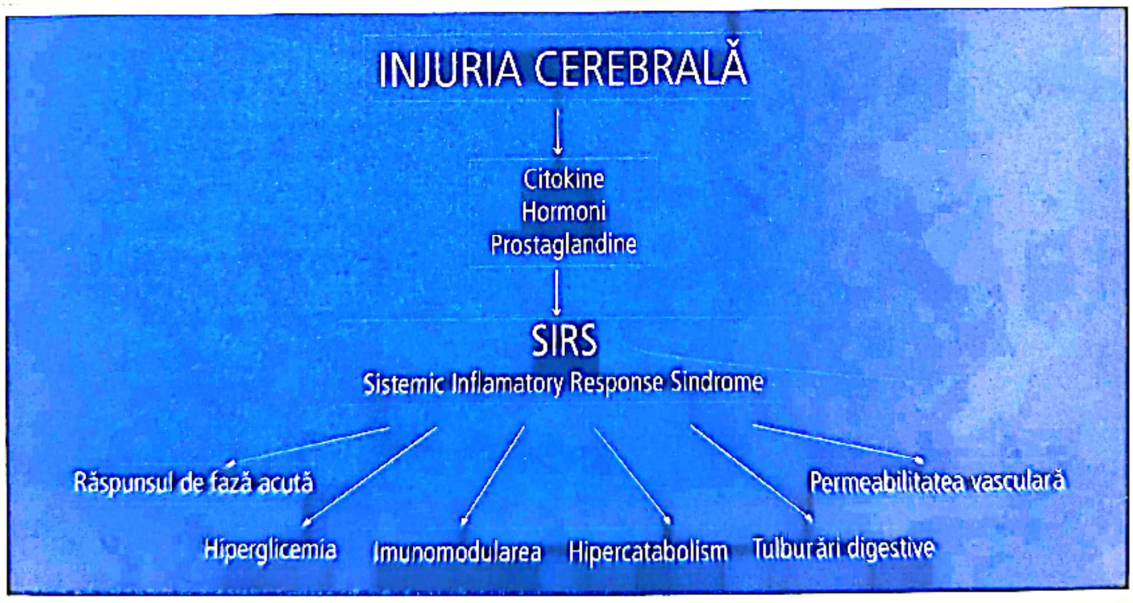


Controlul terapeutic al acestor mecanisme fiziopatologice duce la o recuperare clinică mai precoce, atât senzitivă cât şi motorie, cu 1-2 metamere. Aceasta pare foarte puţin, dar pentru un pacient paraplegic poate însemna foarte mult, echivalent cu utilizarea unui cărucior sau conservarea unor reflexe importante.

În concluzie, MP s-a impus în algoritmul terapeutic obligatoriu al traumatismelor spinale, algoritm acceptat şi de Asociaţia Naţională a Medicilor de Urgenţă din România.

Avantajele mai sus enumerate trebuie evaluate în relaţie cu efectele adverse, a căror incidenţă nu este neglijabilă. Aceasta înseamnă că terapia cu megadoze de MP trebuie să nu depăşească 48-72 ore, caz în care reacţiile adverse sunt nesemnificative comparativ cu placebo.

Nr. complicaţii	Solu-Medrol i.v. %	Placebo %	p
Pneumonii	45.5	46.4	0.77
Escare	28.2	2.46	0.55
Septicemie	18.6	18.2	0.39
Infectarea plăgilor	6.8	6.6	0.95
HDS (gastrică/int)	7.1/4.5	3.6/3.0	0.22/0.44
Ileus paralitic	8.3	10.8	0.61
Aritmie	5.1	7.8	0.59



Corticoterapia în TCC este extrem de controversată.

Pacienţii cu traumatism cranian trebuie să depăşească atât injuria neurologică, cât şi răspunsul sistemic. Răspunsul sistemic include starea hipermetabolică şi hipercatabolică, alterarea permeabilităţii vasculare, eliberarea crescută de hormoni şi de citokine, tulburările metabolismului glucidic şi mineral şi statusul imunitar.

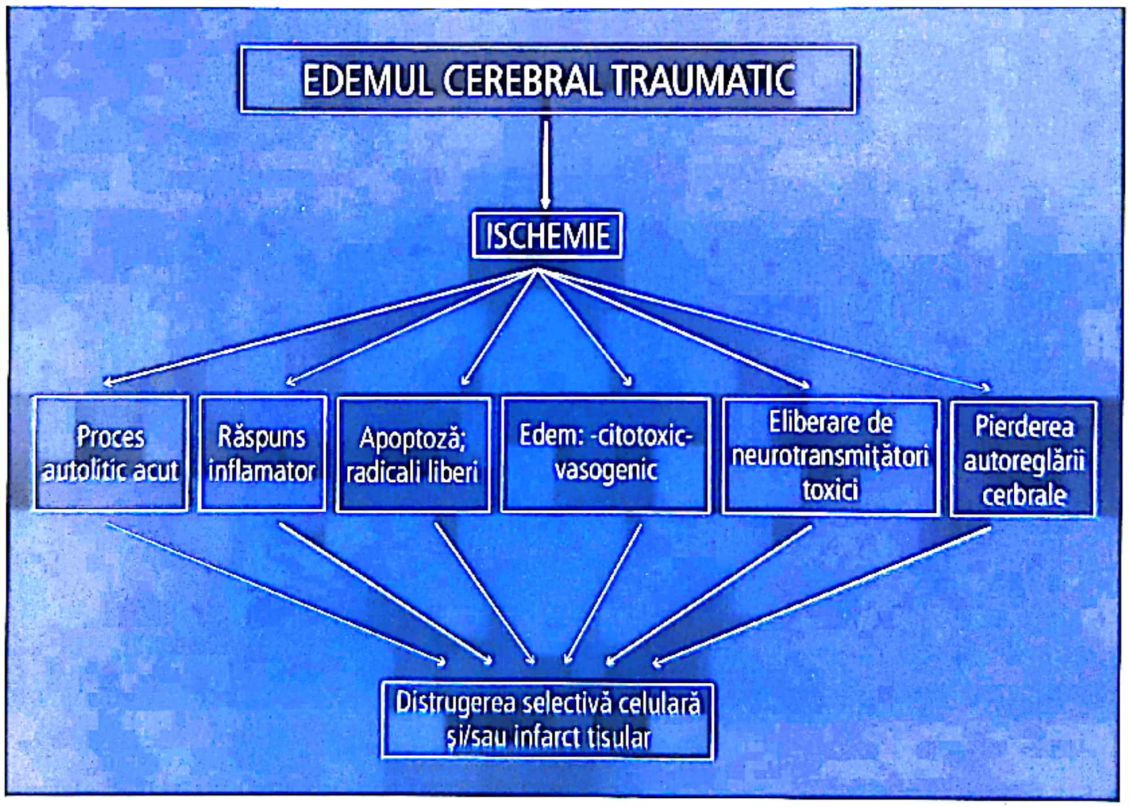
Răspunsul celular include proliferarea celulară, imunomodularea şi răspunsul de fază acută.

În cazul traumei cerebrale se produce un răspuns exagerat, cu activarea proteinei C, a complementului (C3), a fibrinogenului şi a acidului α glico-proteic. Printr-un mecanism de *down*

Scanned with OKEN Scanner

regulation scade sinteza de albumină şi transferină. Hipoalbuminemia şi leucocitoza au valoare prognostică (leucocitoza > 20.000/dl implică prognostic grav în 90% din cazuri). Starea hipermetabolică cu bilanţ azotat negativ în cadrul traumatismelor craniene are o durată de 21 de zile, cu faza de inversiune în ziua a 9-a, mai tardiv faţă de traumele altor organe. Aceasta duce la nevoi energetice calorice şi azotate crescute cu 20-40% faţă de necesităţile bazale, similar cu situaţia marilor arşi. Necesarul variază în funcţie de prezenţa sau absenţa convulsiilor sau de utilizarea de barbiturice şi relaxante musculare.

În ce măsură corticoterapia influenţează pierderile azotate prin exacerbarea catabolismului proteic este o întrebare cu mai multe răspunsuri. Se consideră că ureea urinară, 3-metil-histidina, raportul lactat-piruvat şi numărul total de limfocite ca markeri ai catabolismului proteic sunt crescuţi prin administrarea de dexametazonă. S-a arătat, de asemenea, că aceşti parametri plus profilul aminoacizilor şi nivelul sanguin al glucozei nu se modifică la pacienţii care primesc corticosteroizi dacă li se poate asigura nutriţia enterală.



Scanned with OKEN Scanner

Edemul cerebral evoluează în trei faze:

1. Injuria locală: alterarea BHE; tromboza vasculară şi eliberarea de serotonină; moartea celulară şi eliberarea de glutamat;
2. Invazia;
3. Leziunea secundară – evenimente biochimice şi celulare.

Edemul cerebral traumatic are o agresivitate mai mare decât cel peritumoral, pentru că predomină leziunile secundare biochimice şi celulare.

În ultimii ani s-a produs o inversare în modul de abordare a acestei probleme. DX, care s-a impus în neurochirurgie pentru efectul mineralocorticoid (retenţie hidrosalină) minim s-a dovedit lipsită de eficienţă clinică în TCC. Actualmente se încearcă înlocuirea DX cu MP, care acţionează mai puţin asupra edemului cerebral şi mai mult important asupra anihilării RLO (radicali liberi de oxigen).

Măsurile terapeutice vizează mai mult modificările fiziopatologice din fazele I şi III decât scăderea PIC.

Aceste măsuri nu sunt singulare ci completează tratamentul de reducere a PIC constând în:

- Menţinerea rezervelor de ATP/creatinin fosfat;
- Menţinerea gradientelor normale Na/K (stabilitatea membranară);
- Influenţarea mecanismelor dependente de Ca^{2+};
- Protecţia faţă de acţiunea aminoacizilor excitatori;
- Inhibarea AGL, substanţelor vasoconstrictoare, produşilor acidului arahidonic;
- Activarea proceselor de regenerare neuronală;
- Protecţia faţă de acţiunea radicalilor liberi de O_2.

SUBSTANŢE ANTIOXIDANTE

- Substanţe care activează antioxidanţii endogeni
- PBN (phenyl-butyl-nitrone);
- Ciclosporina A;
- SOD (super-oxid-dismutază);
- Pegorgoteina (o formă de SOD cu acţiune prelungită);
- Lazaroizi (21-aminosteroizi);
- Vitamina E; se încearcă asocierea lazaroizi + Vitamina E
- Dihidrolipoate;
- Metilprednisolon în megadoze.

Radicalii de O_2 sunt molecule care au un electron nepereche. Când un radical are o reacţie cu o moleculă stabilă, se produce un alt radical liber. Acest proces se perpetuează de mii de ori, după modelul reacţiei în lanţ. Când sunt incriminate molecule care alterează structura celulară, cum ar fi acizii graşi polinesaturaţi, radicalii liberi distrug celulele.

Radicalii de oxigen ce apar în aceste situaţii sunt superoxid, hidroxil, peroxid, H_2O_2, oxid nitric şi oxid de carbon. Apar în toate formele de injurie cerebrală (ischemică, de reperfuzie, inflamatorie), având roluri multiple în generarea şi propagarea leziunilor. Apariţia lor este un fenomen tranzitor, sursa fiind endoteliul vascular (microcirculaţia).

Scanned with OKEN Scanner

În leziunea microvasculară post-traumatică cei mai agresivi mediatori sunt radicalii de O_2. După injuria severă apar dilataţia arteriolară cerebrală precum şi pierderea reactivităţii normale la agenţii vasoactivi. Apar leziuni focale endoteliale şi scăderea utilizării O_2 de către peretele vascular, creşte producţia de metaboliţi ai acidului arahidonic.

În edemul posttraumatic, leziunile microvasculare produc edem cerebral vasogen cu ruperea BHE, rolul principal revenind metaboliţilor acidului arahidonic.

În vasospasmul produs de hemoragia subarahnoidiană post-traumatică, principalul rol îl are peroxidarea lipidică endotelială.

Substanţele enumerate mai sus, în afara MP, sunt limitate terapeutic pentru că nu traversează BHE.

MECANISME ANTIOXIDANTE

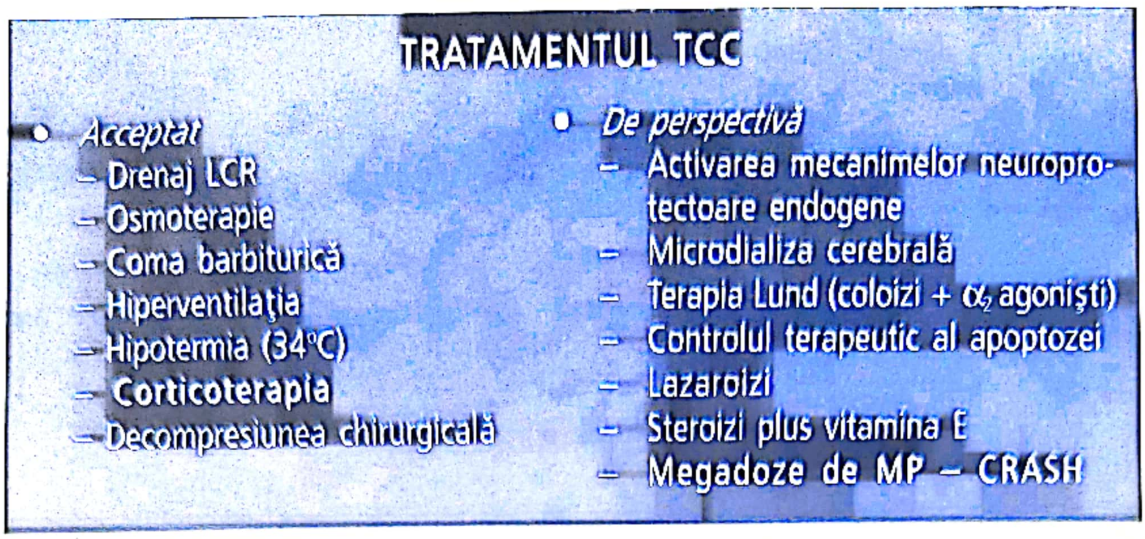
- Activarea sistemelor antioxidante endogene
- Inhibiţia producţiei de radicali superoxid;
- Inhibiţia prostaglandin-sintetazei, inhibitori ai ciclooxigenazei: meclofenamat, ibuprofen;
- Inhibitori ai 5-lipooxigenazei: lazaroizizi şi BV755C;
- Inhibitori ai monoaminoxidazei: deprenil;
- Inhibitori ai xantin-oxidazei: alopurinol;
- „Scavengers" ai radicalilor peroxid;
- Alfa tocoferol (vitamina E);
- Chelatori de ioni de Fe: desferal, lazaroizi;
- Stabilizatori ai membranei: MP, lazaroizi.

Ischemia cerebrală este în general considerată drept un factor distructiv direct. Într-un mod mai plastic însă, se poate face analogie cu un castel de cărţi de joc aşezat în albia unui râu: creşte din ce în ce mai mare, pe măsură ce ischemia se extinde. Apoi, dacă râul îşi reia cursul, în albie totul se distruge. Neuronii mor în cazul în care ischemia persistă un timp îndelungat, aşa cum, continuând analogia, castelul din cărţi de joc s-ar prăbuşi sub propria greutate. Leziunile histologice reflectă de regulă leziunile din ţesuturile care au fost complet ischemice şi n-au fost reperfuzate, or în realitate există ţesuturi care au suferit atât leziunea ischemică, cât şi cea de reperfuzie, exact ca un castel din cărţi de joc care s-a prăbuşit şi apoi a fost luat de apă.

Ischemia cerebrală generează enzime şi substraturi care formează radicali liberi. Când reperfuzia aprovizionează creierul cu oxigen, apar radicali de oxigen: superoxid, hidroxil, peroxid, oxid nitric şi oxid de carbon.

Toate speranţele resuscitării se pierd în absenţa reperfuziei; ea este un rău necesar, care de multe ori completează agresiunea. RLO nu traversează BHE decât în porţiunea întreruptă din zona traumatică, unde leziunile sunt ireversibile. Preocuparea terapeutică vizează zona perilezională (penumbră). Se apreciază chiar că valoarea terapeutică a soluţiilor de manitol este datorată în primul rând acţiunii de inhibare a RLO şi mai puţin efectului diuretic osmotic.

Scanned with OKEN Scanner



Obiectivele terapeutice vizează: 1. reducerea HIC; 2. scăderea efectelor metabolice; 3. tratamentul fiziopatologic.

La Congresul *Euro-Neuroscience 2000* de la Genk, participanţii au fost solicitaţi să răspundă la o întrebare privind metodele farmacologice folosite în TCC severe. Rezultatele arată că cele mai folosite metode au fost: drenaj LCR (22%), osmoterapie (manitol sau NaCl 7,5% în proporţie de 27%), coma barbiturică (9%), hiperventilaţia (11%), hipotemia moderată (14%), *corticoterapia* (8,9%), decompresiunea chirurgicală (2,8%). Practic, nici o metodă terapeutică nu s-a impus autoritar. Dacă în general medicamentele pot fi considerate indicate sau contraindicate, în cazul TCC, nefiind vorba de medicamente cu eficacitate categoric dovedită, se foloseşte termenul de *medicament recomandat* sau *acceptat:* manitolul, pentotalul şi MP, şi *manevre acceptate:* hipotermia moderată şi hiperventilaţia. În acest trial s-a dovedit că hiperventilaţia, barbituricele şi corticosteroizii au fost folosite în aceeaşi proporţie (de ~10%) şi în marea majoritate a cazurilor ca ultima şansă de tratament al HIC.

În anul 2000 a fost publicat în BMJ *(British Medical Journal)* un studiu care analizează rezultatele trialurilor multicentrice randomizate privind terapia în TCC. Se arată că în perioada 1970-2000 au fost efectuate 208 trialuri în care se regăsesc 279 de referiri. Studiile s-au efectuat pe 16130 pacienţi cu traumatisme craniene şi nu au reuşit să găsească şi să impună vreun medicament care să îmbunătăţească cu peste 5% rata mortalităţii sau prognosticul neurologic (manitol 4,8%, *corticoterapie* 4,6%). Nu se poate explica încă de ce există o discrepanţă atât de mare între rezultatele obţinute pe animale şi cele obţinute în clinică.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN TCC. CONCLUZII

- *Reduce agresiunea neuronală prin:*
  - efect antiinflamator
  - stabilizare BHE
  - inhibarea RLO
  - reducerea metabolismului cerebral al glucozei
- *Frecvenţa utilizării şi rezultatele sunt asemănătoare cu:*
  - Coma barbiturică
  - Hiperventilaţia
  - Hipotermia moderată
- *Terapie de perspectivă*
  - Megadoze de MP – CRASH
- *Metodele terapeutice clasice – prognostic evolutiv < 5%.*
- *Terapia TCC aşteaptă noi soluţii terapeutice*

CORTICOSTEROIZII ÎN NEUROCHIRURGIE. CONCLUZII

- Utili în neurochirurgie pentru efectul antiinflamator, stabilizator al BHE, inhibitor al RLO
- Indicaţie categorică în edemul cerebral vasogen
- Utilizare obligatorie în traumatismele medulare
- MP – cel mai potent agent cu liposolubilitate ridicată şi retenţie hidrosalină minimă
- Megadozele de MP inhibă mecanismele biochimice şi celulare din edemul cerebral traumatic atât în ischemie cât şi în reperfuzie
- Descoperirea 21 aminosteroizilor (lazaroizi)
- Fereastra terapeutică ⇔ *golden hours*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

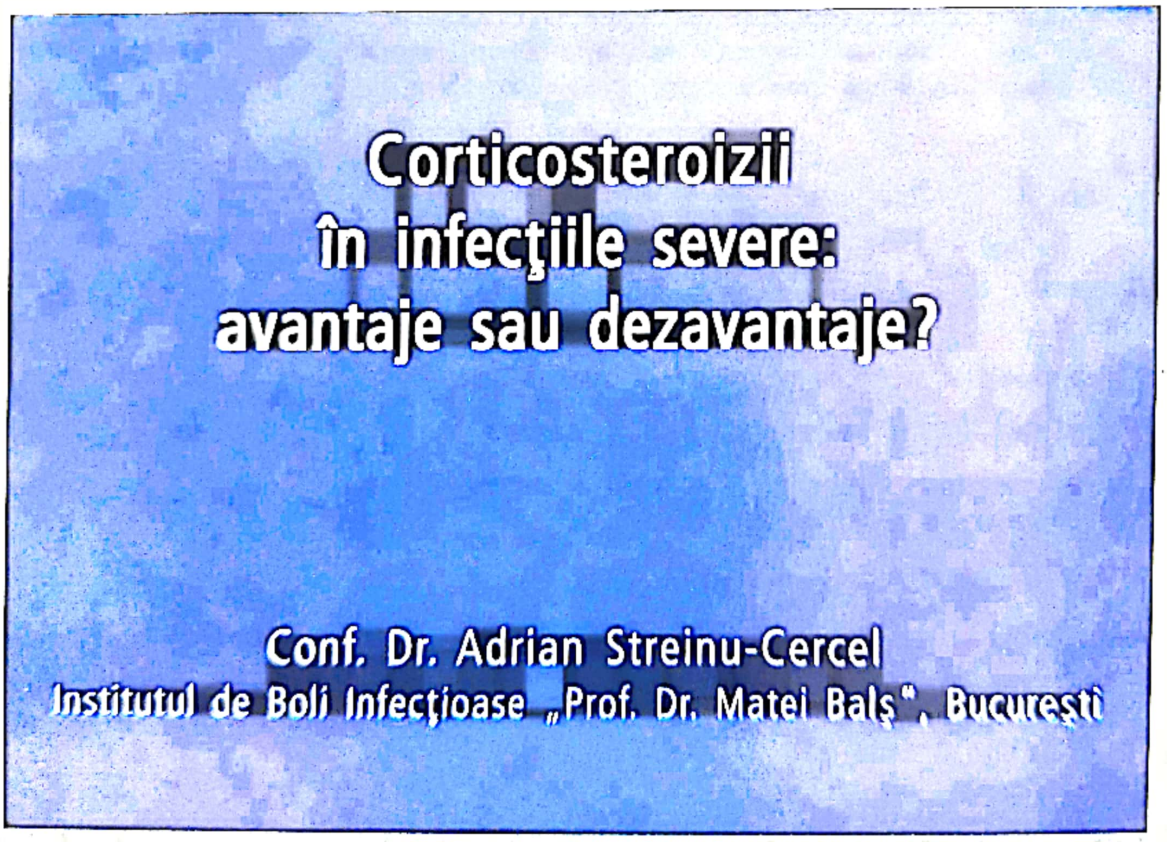
1. American Thoracic Society. Standards for the diagnostic and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*
2. Bernard GR et al. The American European Consesus Conference on ARDS. *J Respir Crit Care Med* 1994, 149:818-24.
3. Davies L, Angies RM, Calverly PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of COPD: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460
4. Decramer et al. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150:11-6
5. Duguet A. Actualites en reanimation et urgences, Elsevier, 2002
6. Nieoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of COPD. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Eng J Med* 1999; 340:1941-7
7. Miller – Anesthesiology 2000
8. P. Pelosi, L. Gattinoni – 2002
9. Siafakas NM et al. Optimal assessment and management of COPD. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420
10. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of BTS. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5 21-28
11. Varon J, Fromm RE; Practical Critical Care Medicine, Springer 2002

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

BOLI INFECŢIOASE

COORDONATOR:
Conf. Dr. ADRIAN STREINU-CERCEL



Scanned with OKEN Scanner

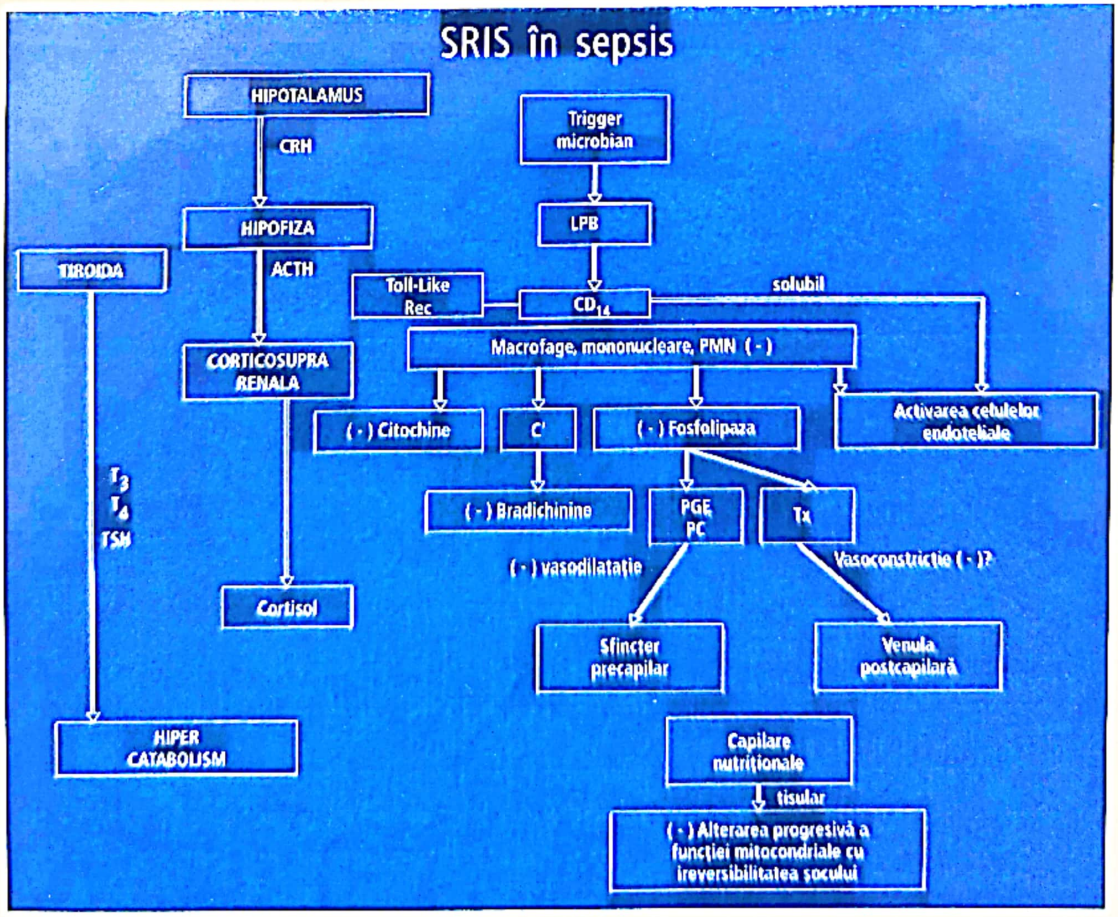
Cât bine şi cât rău facem dând corticoizi unui bolnav, mai ales unui bolnav cu sepsis? Aşa cum spun colegii noştri, dacă un bolnav are o stare septică, este bine să nu-i dăm corticoterapie (CT), deoarece realizăm imunodepresie suplimentară.

În acelaşi timp, antibioterapia pe care încercăm să o administrăm cât mai bine, cât mai corect, cu toate cerinţele de rigoare, de multe ori ne joacă feste. Însă astfel noi avem conştiinţa curată că am făcut tot ceea ce trebuia să facem şi de foarte puţine ori ne mai gândim dacă ceea ce am făcut, am făcut „cum scrie la carte".

Din nefericire, în cărţi se perpetuează o serie de greşeli. De exemplu, în zoster generalizat, dacă nu dăm corticoterapie, pacientul respectiv rămâne cu durere de lungă durată şi se ştie că tot ce ţine de vasa nervorum este prost influenţat numai de medicaţia antivirală. Sau, alt exemplu, unui bolnav corticodependent (pentru orice boală) care face o infecţie, trebuie să-i scazi corticodependenţa? Dimpotrivă, corticodependenţa trebuie crescută.

INFECŢIILE SEVERE

- Răspunsul inflamator sistemic (SRIS) faţă de o infecţie care determină apariţia unei disfuncţii organice ce necesită folosirea medicaţiei vasoactive
- Mortalitate ~ 50%



Scanned with OKEN Scanner

Dacă ar fi să vorbim despre toată panoplia dragă nouă: SRIS, răspunsul la şoc, axul hipotalamo-hipofizar, tiroidă, glandele de şoc etc., ne-ar lua nu ore, ci zile.

În sepsisul microbian, cel cu care ne întâlnim mai frecvent, administrăm de regulă antibioterapie. Însă trebuie să fim conştienţi că astfel mobilizăm în economia organismului o serie de toxine şi factori bacterieni care sunt, de fapt, factori de recrutare într-un lanţ fiziopatologic pe care noi îl amorsăm. E bine, e rău? Pacienţii (marea majoritate având mai mult de 7 vieţi) rezistă, de cele mai multe ori, şi la boală şi la tratament, ceea ce conduce, în practică, la obţinerea unor procente favorabile pentru anumite patologii, procente care ajung la 90-99, dar care, după ani de zile, sunt revizuite şi corectate.

Există probleme extrem de spinoase cu care ne întâlnim în practica curentă. Spre exemplu, în insuficienţa hepatică acută fulminantă, dăm sau nu CT? Unii susţin necesarul administrării permanente a CT, alţii sunt total împotrivă, argumentând că este total ineficientă, ba mai mult, că amorsează o serie de leucotriene, interferon etc. Astfel, dacă ai un pacient cu această patologie îi dai CT, pacientul moare, şi după cum este moda astăzi, vine avocatul, nu i-ai dat cortizon, deşi în carte era recomandat, eşti vinovat. Dacă îi dai CT, pacientul face sindrom hemoragipar, eroare din nou. Este nevoie aşadar de o serie de orientări terapeutice.

ORIENTĂRI TERAPEUTICE

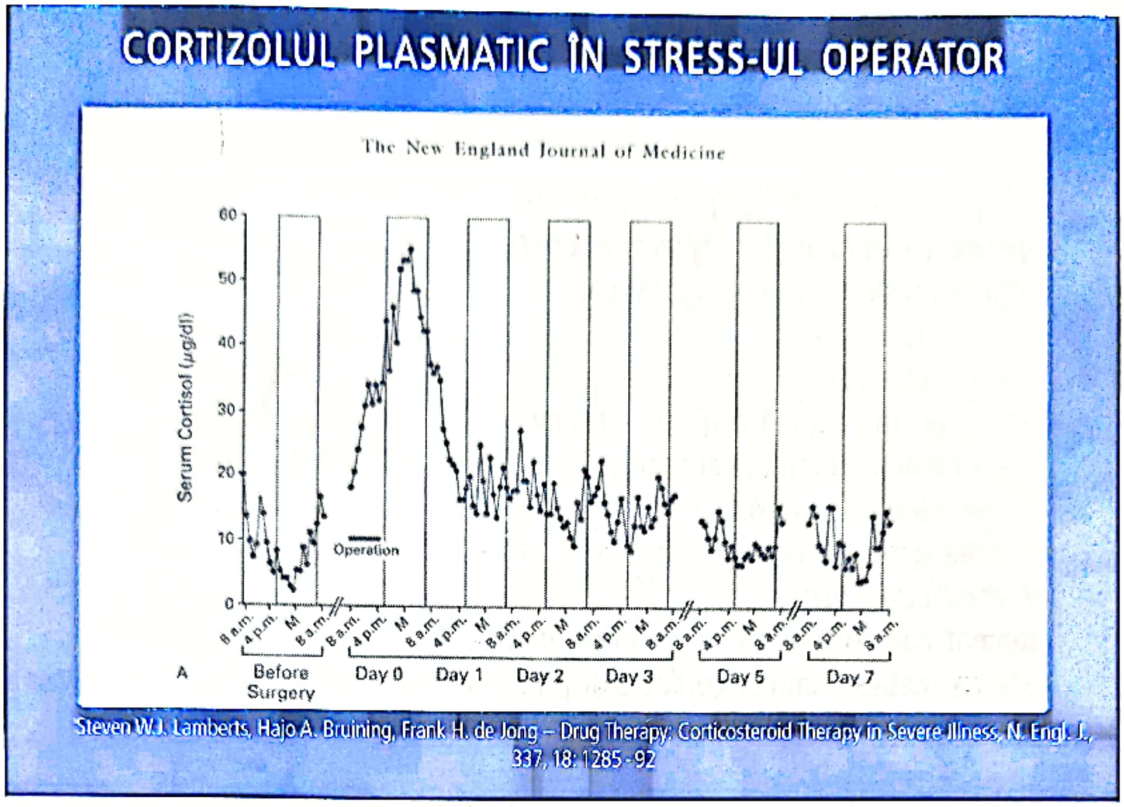
- Reacţie proinflamatorie (citochine, limfochine) locală: tratamentul orientat (Ac monoclonali anti-TNF, anti-PAF etc.) - fără rezultate semnificative
- Reacţie antiinflamatorie sistemică (IL10, IL4, INF) = imunosupresie generalizată

SEPSA = STARE DE IMUNOSUPRESIE TRANZITORIE ?

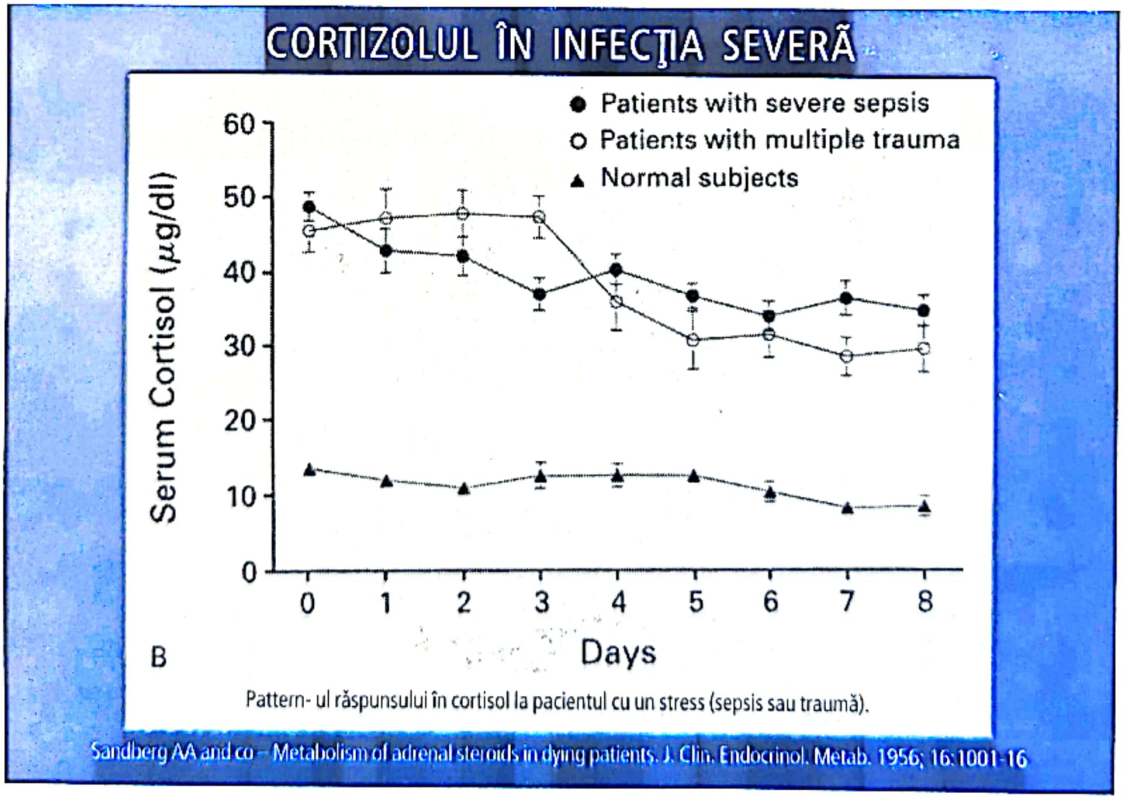
- Tratamentul proinflamator G-CSF, GM-CSF, INF gamma - rezultate în evaluare
- Determinarea genetică a răspunsului în mediatori
- Tratament anticoagulant:
  Proteina C activată – rhAPC (DODRECOGIN);
  Antitrombina III – în faza a III-a de evaluare

De multe ori, în sepsis constatăm o *overreaction* din partea organismului, şi anume organisme care se comportă bine de obicei, într-un anumit context şi pe baza unei motivaţii genetice, reacţionează paradoxal.

Scanned with OKEN Scanner



Remarcăm hipersecreţia de cortizol după intervenţia chirurgicală, nivelul său scăzând în zilele 2-3-4-7. Nivelul de cortizol scade brusc după *peak*-ul constatat în ziua 0, definind răspunsul organismului la trauma chirurgicală sau acută.



În graficul de mai sus avem o linie cu subiecţii normali, una cu pacienţii cu sepsis şi una cu cei care au suferit traume multiple. Remarcăm faptul că cortizolul creşte ca răspuns la un proces inflamator indus sau nu de sepsis, de unde rezultă că organismul ar trebui ajutat cu cortizol. Noi

Scanned with OKEN Scanner

suntem cei care ar trebui să ajutăm organismul cu cortizol (dacă el nu răspunde optim) sau cu un imunomodulator.

Cauze de hipoadrenalism la pacientul critic:

A. Distrugerea (afectarea) parţială a cortexului suprarenalei

1. Afecţiuni preexistente nediagnosticate
   - TBC
   - metastaze
2. Afectare acută parţială a glandelor suprarenale
   - hemoragie: sângerare retroperitoneală, trombocitopenie, tratament anticoagulant
   - intrainfecţioasă: bacteriană (meningococ), virală, fungică.
3. Inhibarea eliberării de corticotropină citokin-mediată în cadrul şocului septic.

B. Factori medicamentoşi

- tratament corticosteroid (CS) anterior neştiut
- creşterea metabolismului cortizolului prin: rifampicină, fenobarbital, fenitoin
- afectarea sintezei cortizolului: ketoconazol, etomidat
- blocarea receptorilor periferici ai glucocorticoizilor: mifepristone.

INDICAŢII CLINICE ALE CS

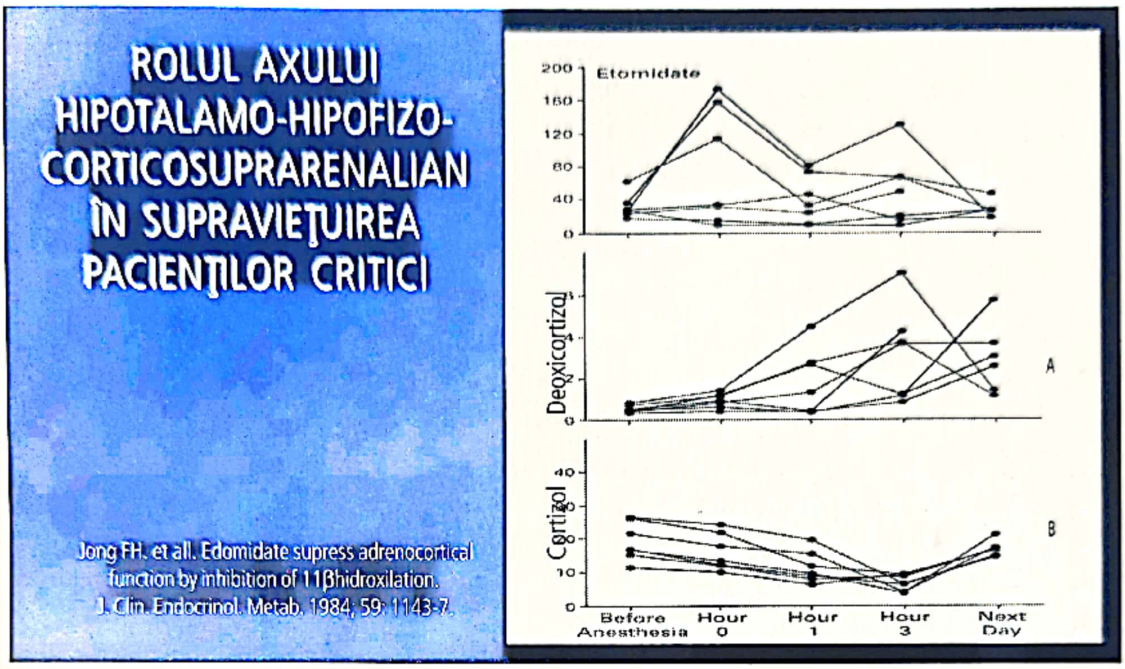
- Insuficienţa corticosuprarenaliană (CSR) absolută – rară
- Insuficienţa CSR relativă – răspuns inadecvat la stimularea cu ACTH

Semne şi simptome care cresc suspiciunea de hipoadrenalism la pacientul critic
Instabilitate circulatorie inexplicabilă
Discrepanţă între severitatea anticipată a bolii şi starea prezentă: hipotensiune ortostatică, dureri abdominale sau în flancuri (pot indica hemoragii în SR)
Febră mare fără o cauză aparentă (culturi negative) şi care nu răspunde la tratamentul antibiotic
Alterări sau schimbări ale senzorului, stării mentale
Vitiligo, pierderea părului pubian, hipotiroidism, hipogonadism
Hipoglicemie, hiponatremie, neutropenie, eozinofilie

Răspunsul inadecvat la ACTH ridică suspiciunea de hipoadrenalism la pacientul critic, care aşadar trebuie susţinut cu corticoizi.

Scanned with OKEN Scanner

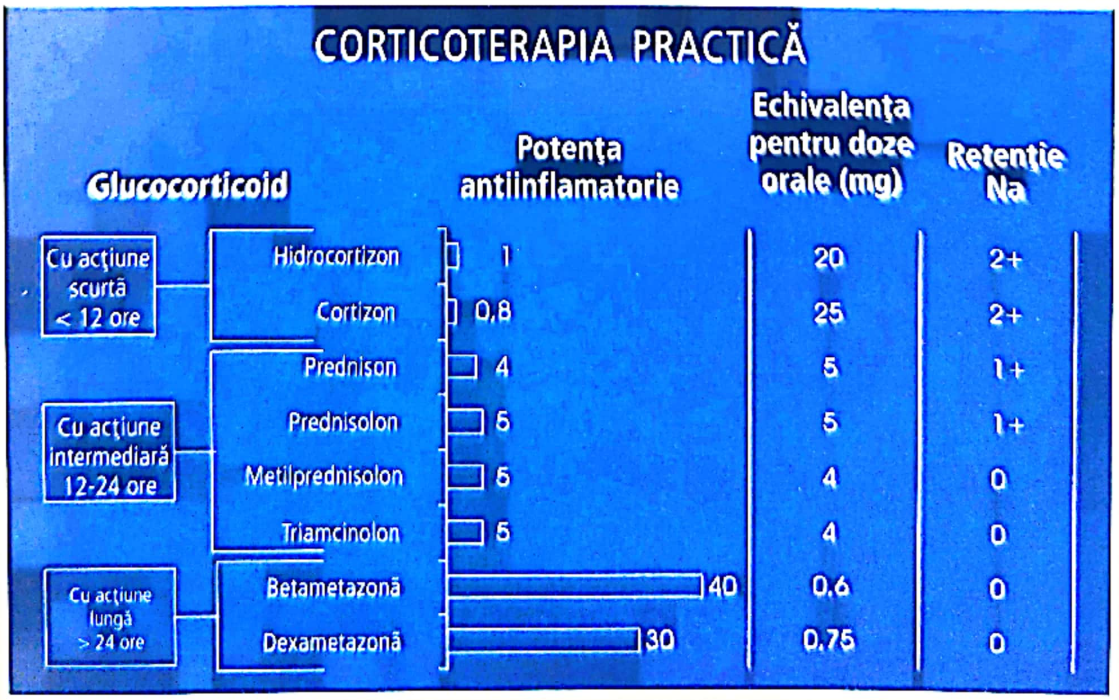
Aşa cum se vede şi în graficul de mai jos, la pacienţii care au primit etomidat s-a remarcat evoluţia proastă postoperatorie comparativ cu cei stimulaţi cu ACTH.



Etomidatul inhibă selectiv 11B hidroxilaza care transformă deoxicortizolul în cortizol.

(A) Administrarea etomidatului perioperator pentru optimizarea respiraţiei asistate determină o creştere neadecvată, în ciuda unei secreţii normale de deoxicortizol şi ACTH.

(B) Mortalitatea la acest grup de pacienţi – faţă de valoarea anterior introducerii administrării de etomidat a crescut la 44% de la 22%. Prezentăm în continuare preparatele de corticoizi utilizate în practică.



Glucorticoizii (GC) sunt de două tipuri: naturali şi de semisinteză. *GC naturali* (cu acţiune scurtă, fiziologică) au activitate primară glucocorticoidă, dar şi activitate mineralocorticoidă (responsabilă de retenţia de sodiu care devine evidentă la pacienţii care nu tolerează o încărcare cu Na^+ crescută faţă de normal).

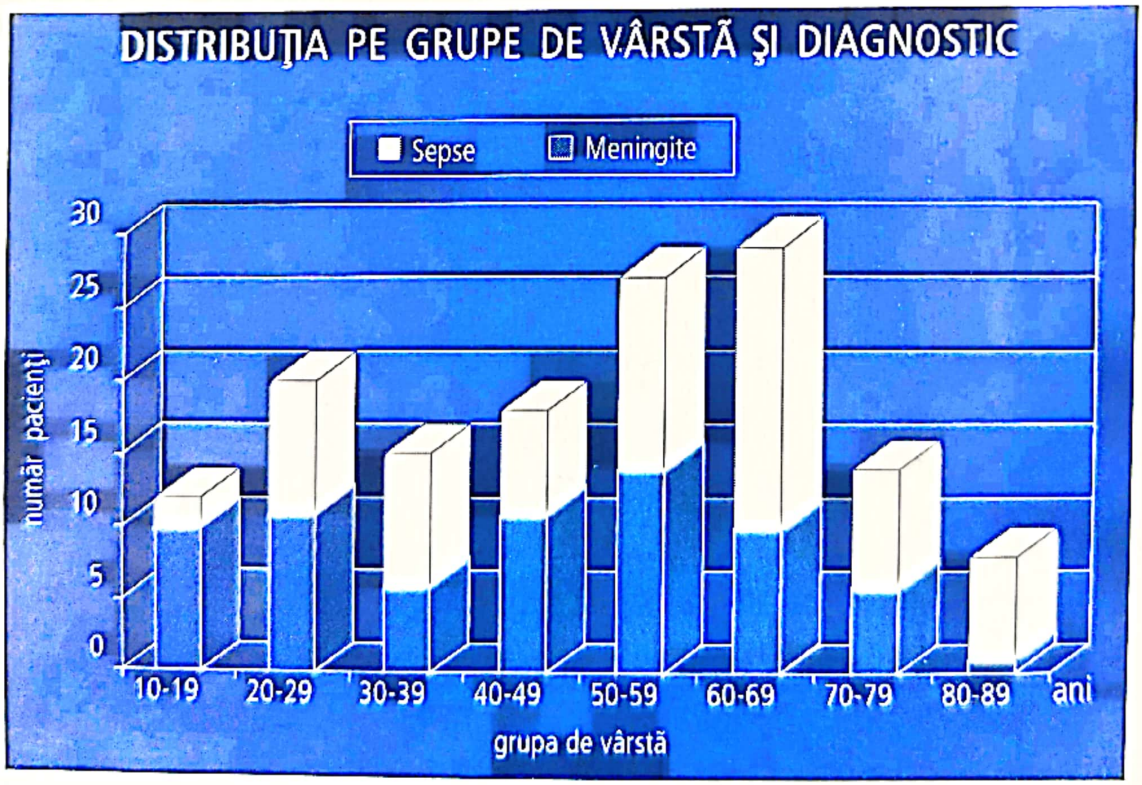
GC de semisinteză nu au activitate mineralocorticoidă şi au activitate antiinflamatorie diferită. Etalonul activităţii antiinflamatorii (=1) este hidrocortizonul, ajungându-se la o creştere a acesteia de 30-40 ori pentru unele produse.

Alegerea GC se face în funcţie de tipul de tratament vizat (de substituţie sau antiinflamator).

STUDIU CLINIC
Institutul de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

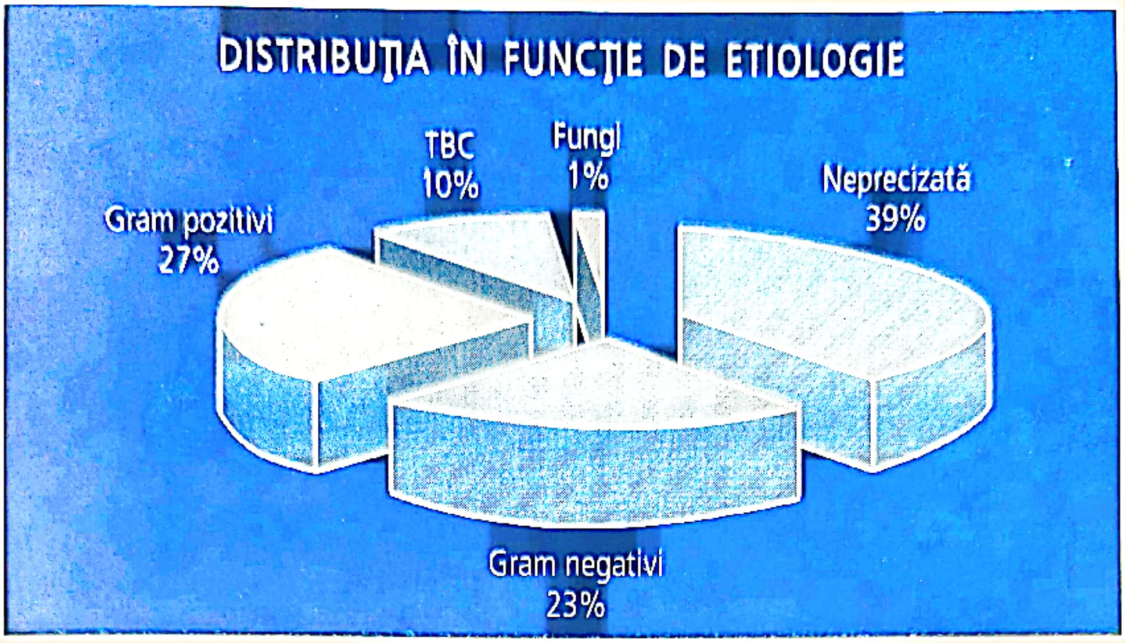
- 143 de pacienţi cu infecţii severe
- 52% sepse şi 48% meningoencefalite (s-au analizat separat meningoencefalitele, ştiindu-se rolul CT ca tratament patogenic în edemul cerebral)
- 64% bărbaţi, 36% femei
- Vârsta medie 49 ± 19,6 ani, limite 14-86
- 66% trataţi cu corticosteroizi
- Durata medie de spitalizare: 19 zile

Studiul de faţă, realizat în Institutul de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş" în perioada 2000-2001, îşi propune analiza cazurilor de infecţii severe (sepse şi meningite), în ceea ce priveşte impactul CT asupra evoluţiei.

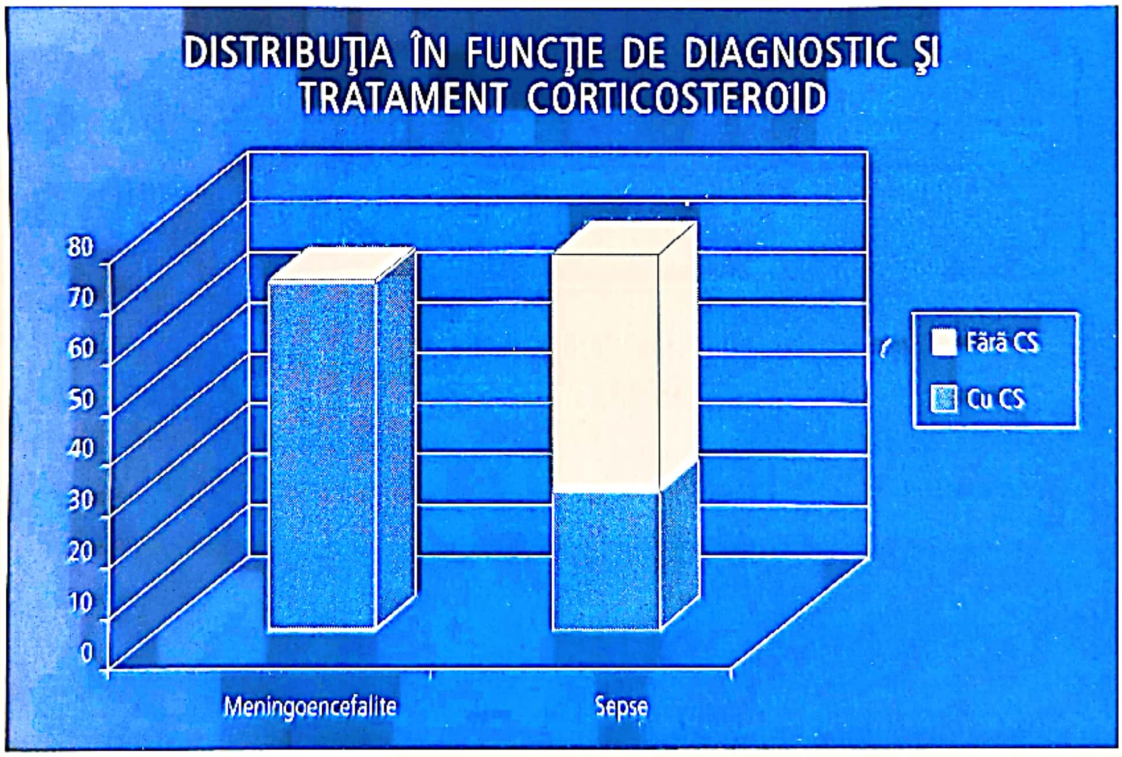


Analiza pacienţilor din lotul format arată că numărul de sepse este sensibil egal cu cel de meningoencefalite. Diferenţa de la vârstele extreme se poate explica prin numărul mic de pacienţi.

Scanned with OKEN Scanner



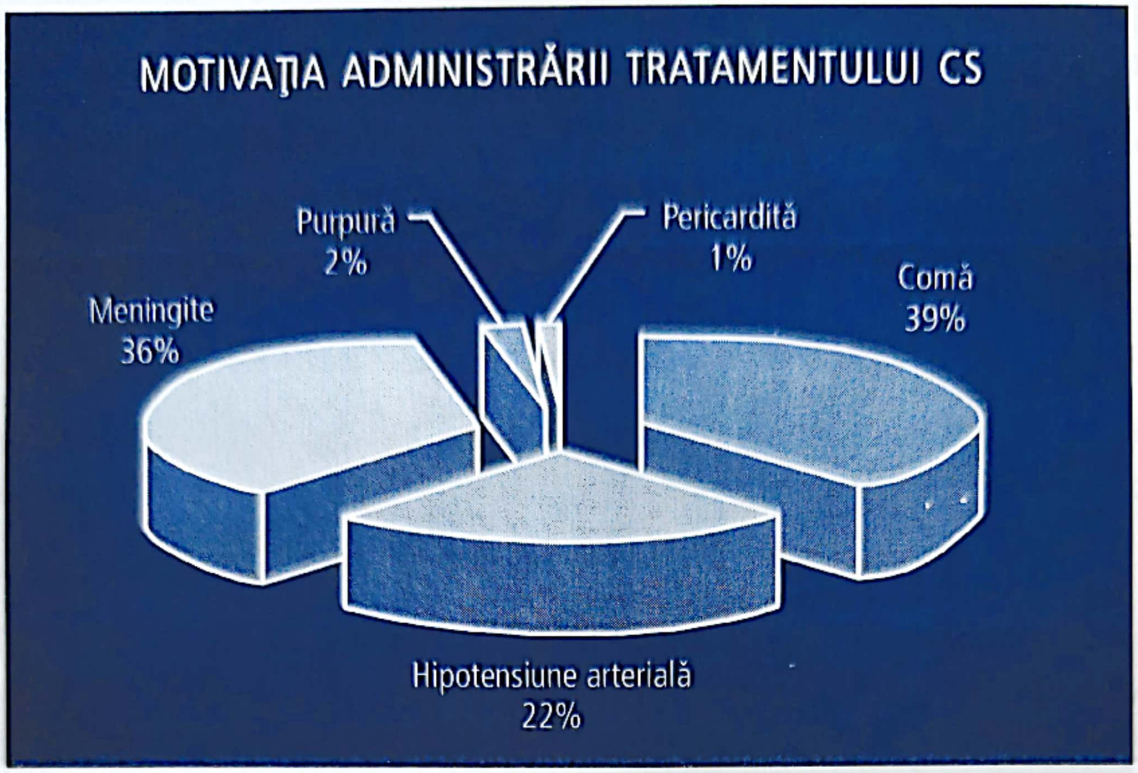
Se observă că 39% din cazuri au etiologie neprecizată (şi în literatură, 20-30% din sepse au cauze neidentificate) fie datorită modului inadecvat de recoltare a probelor, fie, în majoritatea cazurilor, deoarece pacienţii vin la noi politrataţi cu antibiotice, în aceste cazuri izolarea germenului responsabil nemaifiind posibilă.



Administrarea corticosteroizilor (CS) într-un procent impresionant la meningoencefalite faţă de sepse se explică prin faptul că aceste medicamente au o acţiune bine definită (antiedematoasă cerebrală), ducând în majoritatea cazurilor la administrarea lor *per primam* sau chiar precedând tratamentul etiologic.

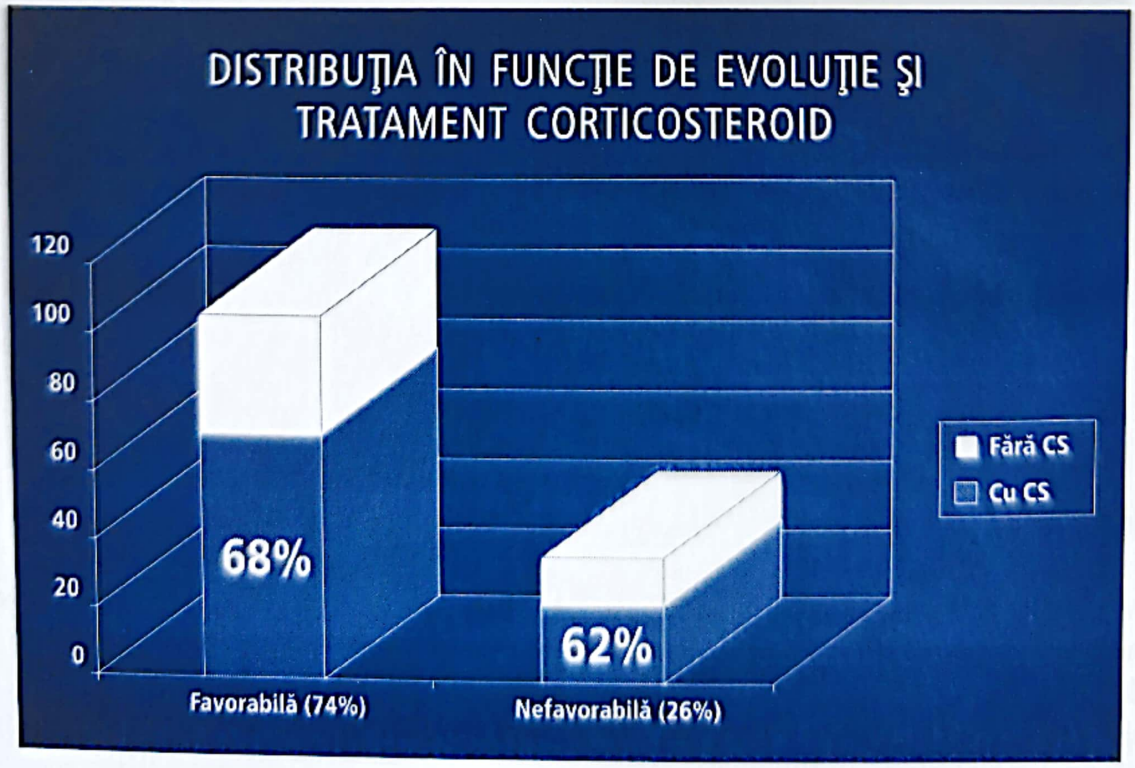
Administrarea CS în sepse este la latitudinea clinicianului, care scontează pe un efect global favorabil prin acţiunea antiinflamatoare, imunosupresivă şi de stabilizare a membranelor lizozom-

Scanned with OKEN Scanner



În meningite, iniţial s-a administrat corticoterapie şi ulterior antibioterapie. Din numărul total de pacienţi la care s-a putut determina motivul imediat de administrare a CS, în 75% din cazuri acesta este reprezentat de prezenţa meningitei şi a comei (de obicei tot în cadrul meningitei) în care s-a mizat pe efectul antiedematos cerebral.

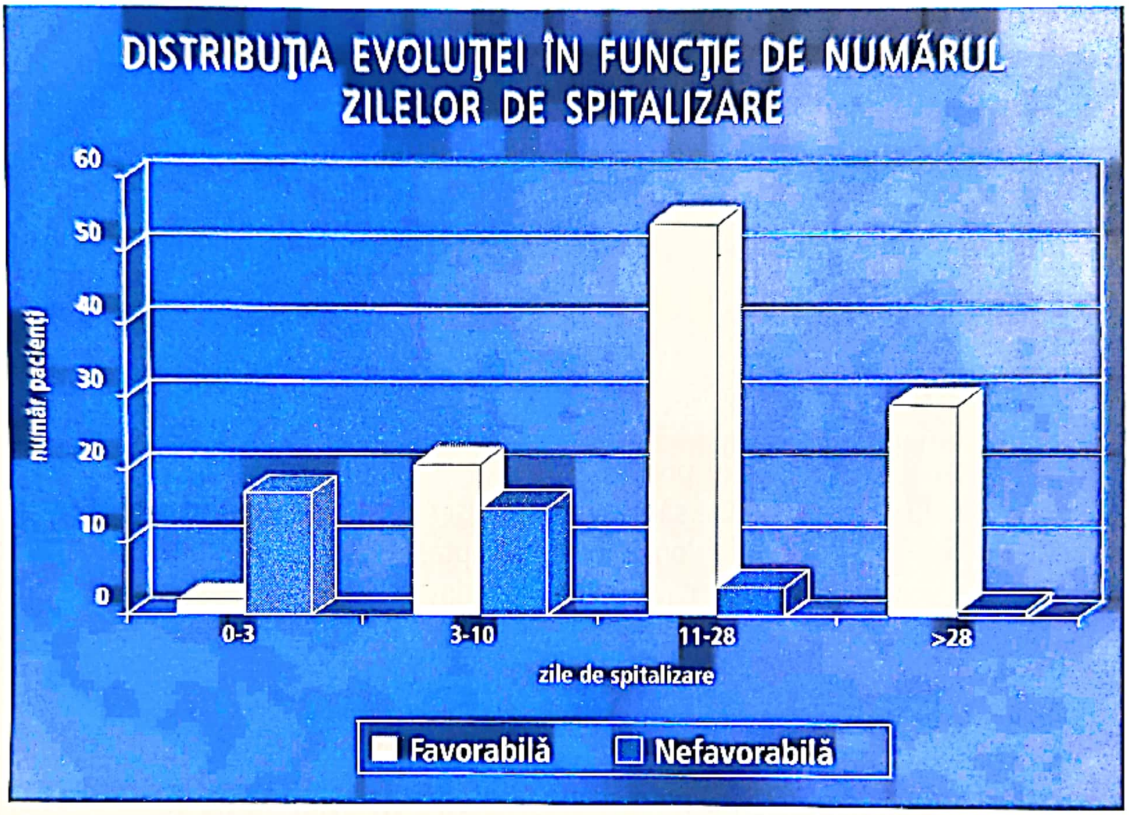
Altă situaţie frecventă este instalarea hipotensiunii arteriale, considerată (probabil) o manifestare a insuficienţei adrenaliene în curs de instalare (şi poate mai puţin ca expresie a şocului septic).



Scanned with OKEN Scanner

Se observă că 74% dintre pacienţi au avut o evoluţie favorabilă (68% primiseră CS), iar 26% nefavorabilă (62% primiseră CS). Administrarea CS s-a făcut într-un procent aproximativ egal pentru cele 2 subloturi: cel cu evoluţie favorabilă şi cel cu evoluţie nefavorabilă.

Analiza de faţă îşi propune cercetarea factorilor întâlniţi la pacienţii cu evoluţie favorabilă şi la care s-a administrat CS, şi eventuala corelaţie cu semnificaţie statistică a acestora cu evoluţia.



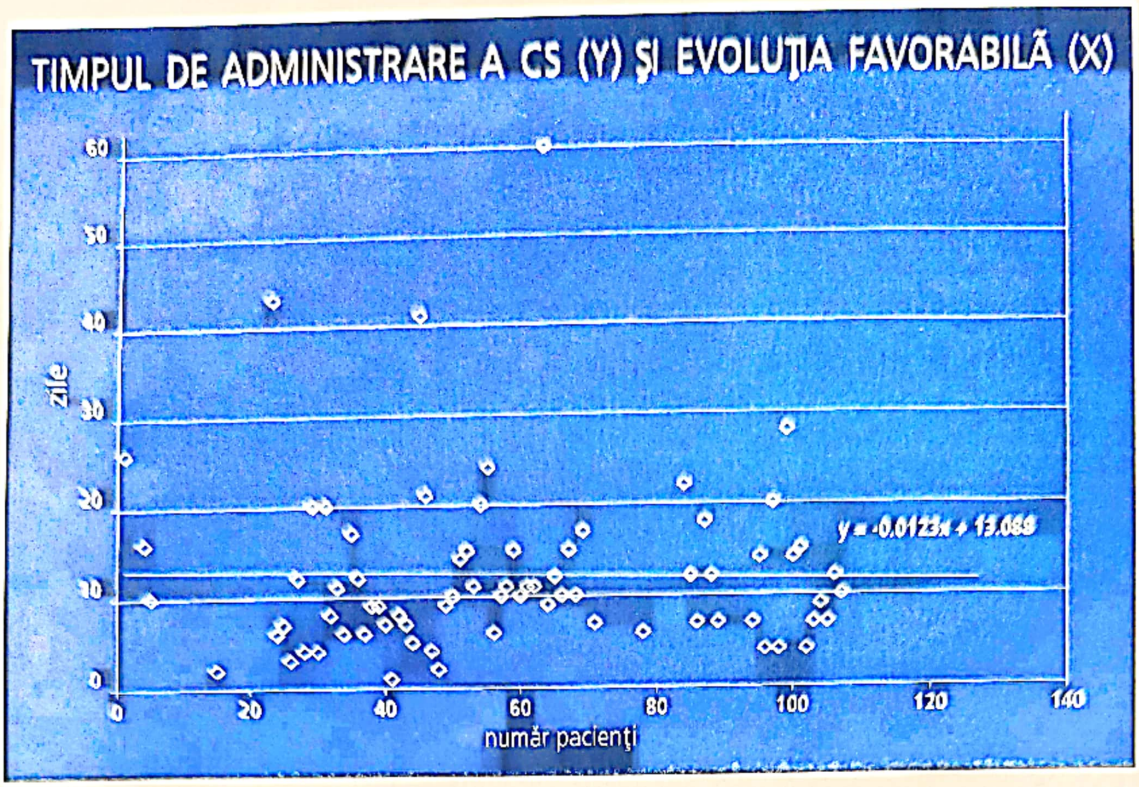
Durata medie de spitalizare este de circa 19 zile. Se observă că evoluţia nefavorabilă se înregistrează mai ales în primele trei zile de la internare. Pe studii relativ largi, se demonstrează că cei care au primit 10 zile de tratament complet (fără a însemna că acesta a avut neapărat rol curativ) au un prognostic favorabil mai bine evidenţiat.

FACTORI PREDICTIVI PENTRU EVOLUŢIA FAVORABILĂ

- vârsta – $r = 0.27$, $p < 0.01$
- numărul de zile debut - internare – $r = 0.19$, $p < 0.05$
- numărul de zile debut - tratament CS – $r = 0.16$, $p > 0.05$
  – fără semnificaţie statistică
- durata de administrare a corticosteroizilor – $r = -0.36$, $p = 0.01$
- numărul de leucocite la debut – $r = -0.19$, $p = 0.05$

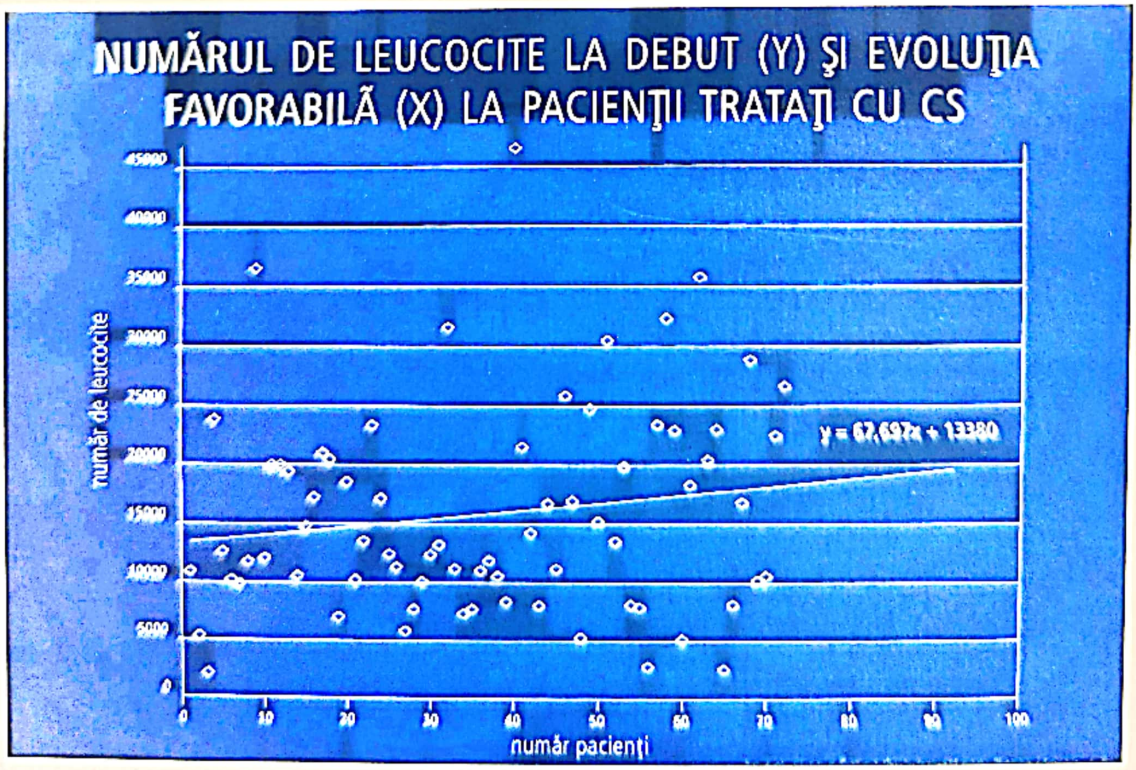
r = coeficientul de corelaţie (corelaţie prezentă dacă este între -1 şi 1)

Scanned with OKEN Scanner



Se remarcă faptul că cei care au primit CS timp de 10 zile au o evoluţie favorabilă. Pentru semnificaţia statistică, evoluţia trebuie să fie favorabilă şi majoritatea petelor să se grupeze în jurul ei, iar media lor să fie în apropierea valorilor de pe dreaptă. Corelaţia cu cea mai mare semnificaţie statistică a avut-o evoluţia favorabilă cu o durată de administrare a CS de 10 zile.

Dacă dreapta este descendentă, cu cât o variabilă (numărul de zile de tratament) creşte, cealaltă (evoluţia favorabilă) scade.



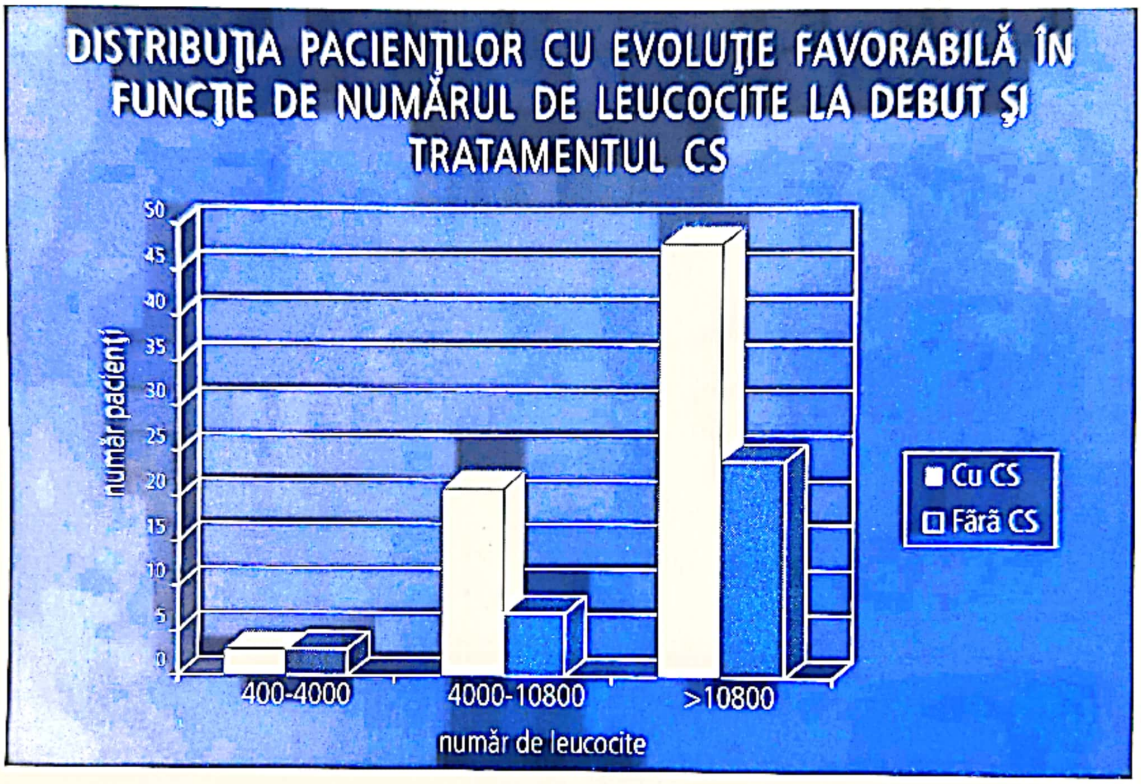
Cei care au prezentat, la internare, un număr de leucocite între 10.000 şi 20.000 au avut evoluţie favorabilă, cei care au avut mai puţin de 10.000 de leucocite au fost consideraţi

Scanned with OKEN Scanner

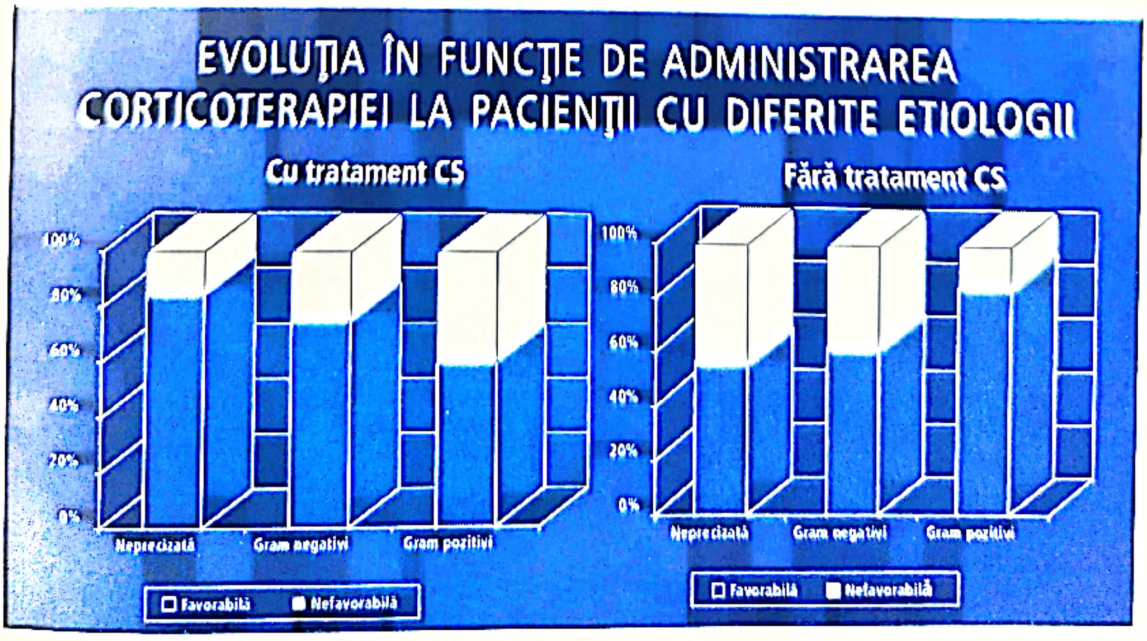
imunodeprimaţi şi au mers prost (în sepsis gradul de imunodepresie este foarte sever, mai mic de 4.000), iar despre cei care au avut mai mult de 20.000 s-a considerat că au o reacţie exagerată (suprareacţie) şi prin urmare iarăşi un prognostic prost.

La valori ale leucocitelor < 4.000, poate fi benefică administrarea altor tipuri de tratament (ex. factori de creştere).

Dacă dreapta este ascendentă, cu cât o variabilă (numărul de leucocite la debut) creşte până la valorile înregistrate la noi, şi cealaltă (evoluţia favorabilă) creşte.



În lipsa unei imunodepresii manifestate prin numărul de leucocite mic, administrarea CS influenţează semnificativ evoluţia pacienţilor.



Scanned with OKEN Scanner

Per global, se observă o proporţie mai mare de evoluţii favorabile în sublotul pacienţilor cu tratament corticosteroid (în principal pentru sepsa cu gram negativi şi pentru cea cu etiologie neprecizată).

Dimpotrivă, pentru sepsa cu gram pozitivi administrarea CS s-ar putea să fie neavenită, date ce coincid cu cele din literatură.

CONCLUZII

Corticosteroizii (CS), în organismul gazdă, au acţiune:

- Metabolică
- Antiinflamatorie
- Imunosupresivă

Acţiunile CS utile în infecţiile severe sunt:

- de stabilizare a membranei mitocondriale şi lizozomale
- potenţează efectul substanţelor vasopresoare (vasopresina, catecolamine)
- scădere a răspunsului elementelor celulare la mitogeni
- scădere a numărului de eozinofile, bazofile, monocite şi limfocite cu scăderea sintezei de citokine
- elementul de reacţie definitoriu la stress (infecţie severă, traumă) prin concertarea diferitelor căi de răspuns imun

Efectul de stabilizare a membranei mitocondriale şi lizozomale este important mai ales în cazul PMN.

CONCLUZII

- Definirea nivelului optimal al CS la pacientul cu infecţii severe se impune pentru opţiunea de administrare
- Evaluarea se face prin testul de stimulare la corticotropină
- Administrarea CS îmbunătăţeşte evoluţia pacienţilor cu infecţii severe în următoarele situaţii:
  - în infecţiile severe cu Gram negativi
  - un timp optim de administrare de 10 zile
  - în cazul apariţiei hipotensiunii arteriale care poate fi semn al insuficienţei corticosuprarenale relative sau al instalării şocului septic
- Nu s-au înregistrat reacţiile adverse aşteptate (sângerări, efectul proinfecţios prin scăderea tranzitorie a numărului de limfocite).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hansson Lars-Olaf, Lindquist Lars – C reactive protein: its save in diagnosis and follow up of infectious diseases, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1997
2. *J. Clin. Endocrinol.* – Metab. 1984; 59:1143-7.
3. Jong FH. et all. – Edomidate supress adrenocortical function by inhibition of 11bhidroxilation.
4. Sandberg AA and co – Metabolism of adrenal steroids in dying patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1956; 16:1001-16
5. Steven W.J. Lamberts, Hajo A. – Bruining, Frank H. de Jong – Drug Therapy: Corticosteroid Therapy in Severe Illeness, *N. Engl. J.*, 337, 18: 1285-92
6. Vincent Jean-Louis – Procalcitonin: The marker of sepsis? *Critical Care Medicine*, vol. 28, no. 4, April 2000, 1226-1228

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

DERMATOLOGIE

COORDONATORI:
Prof. Dr. IOAN NEDELCU
Prof. Dr. DAN FORSEA

CORTICOTERAPIA (CT) ÎN DERMATOLOGIE

Sistemică:
- per os;
- i.v.;
- i.m.

Locală (topică):
- Dermatocorticoterapia
- Intralezională

Căile de administrare a corticoizilor sunt multiple: sistemică, topică (care se pare că este apanajul exclusiv al dermatologiei, după cum arată şi denumirea: dermatocorticoterapie) şi intralezională.

CORTICOIZII (CT)
Mecanisme de acţiune în dermatologie

Genomice:
- Efect antiinflamator;
- Efect antialergic;
- Efect metabolic direct;
- Efect antimitotic pe celulele keratozice.

Ne-genomice:
- Efect de stabilizare a membranelor;
- Efect vasoconstrictiv.

NOTĂ: efectele ne-genomice explică efectul instantaneu (sau foarte rapid) al unora din acţiunile glucocorticoizilor.

În bolile dermatologice, ca şi în celelalte afecţiuni, corticoterapia recunoaşte două tipuri de mecanisme: genomice şi negenomice.

Instalarea efectelor genomice necesită timp (CS) administraţi sistemic trebuie să treacă de la locul de administrare în circulaţie, din circulaţie la celula ţintă, unde trebuie să traverseze membrana celulară, ajungând în citoplasmă, apoi trec în nucleu, unde modulează sinteza acizilor nucleici, care la rândul lor modulează sinteza proteinelor sau declanşează acţiuni metabolice). Aceste pasaje necesită un interval minim de 4 ore pentru activare.

Scanned with OKEN Scanner

MODUL DE ACTIVARE GENOMICĂ A CORTICOIZILOR

Paşi:
a. Traversează membrana celulară a celulei ţintă;
b. Se leagă de un receptor citosolic specific;
c. →Penetrează în nucleu pentru a interacţiona cu un receptor secundar de înaltă specificitate;
d. →Modulează transcripţia de ARN mesager;
e. ⇒Modulează sinteza de proteine structurale şi funcţionale
→LIPOCORTINELE (inhibă fosfolipaza A) →
↓producţia de: – PAF-aceter;
– prostaglandine;
– leucotriene.

Pentru ca administrarea de CS sistemici să fie eficace, mecanismele (mai ales cele genomice) necesită o serie de paşi, enumeraţi mai sus.

După interacţiunea cu receptorul nuclear secundar de înaltă specificitate, complexul format activează secvenţe din porţiunea promotor a genei ţintă, care este cea care va induce efectul scontat. În prima etapă este indusă sinteza unei proteine IKB-α , care inhibă transcripiţia citokinelor. Principalele citokine afectate sunt IL1, IFN alfa, IFN gama, TNF alfa, factorul de stimulare a creşterii coloniilor de granulocite, IL 3, 4, 5, 6, 7, 8.

În acelaşi timp are loc modularea transcripţiei ARN mesager care, la rândul său, modulează sinteza de proteine structurale şi/sau funcţionale. Dintre proteinele funcţionale, deosebit de importante sunt lipocortinele, care inhibă fosfolipaza A2 şi modulează (scad) producţia de PAF-aceter, prostaglandine şi leucotriene.

CS au şi alt mecanism important: inhibiţia moleculelor de adeziune intercelulară, care sunt indispensabile pentru migraţia celulelor active în inflamaţie. Inhibiţia ICAM 1 blochează migrarea acestor celule şi în consecinţă inhibă inflamaţia locală.

Consecinţe biologice ale activităţii cortizonice în dermatologie

– Acţiune antiinflamatoare – antialergică – imunomodulatoare;
– Acţiune antimitotică pe celulele cutanate;
– Acţiune metabolică directă.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOIZII – CASCADA MECANISMELOR GENERATOARE DE CONSECINŢE DERMATOLOGICE

1. ACŢIUNEA ANTIINFLAMATOARE – ANTIALERGICĂ – IMUNOMODULATOARE

- Vasoconstricţia;
- Inhibiţia proceselor de fagocitoză şi de migrare a PMN;
- Stabilizarea membranelor lizozomale;
- Inducţia sintezei de polipeptide (lipocortine) cu inhibiţia activităţii fosfolipazei A_2 ⇒scade producţia de mediatori ai inflamaţiei:
  - PGE/PGF;
  - Leucotriene;
  - Tromboxani.
- Scade activitatea funcţională a celulelor Langerhans şi scade răspunsul limfocitar specific după recunoaşterea antigenului.

Orice inflamaţie presupune vasodilataţie care creşte afluxul lichidian şi celular, cu diapedeză şi creşterea permeabilităţii, deci factori de producere a edemului inflamator. Vasoconstricţia nu poate avea decât efect benefic, mai ales în marile urgenţe alergice: şocul anafilactic şi edemul angioneurotic.

Stabilizarea memebranelor lizozomale este un efect direct al CS, care permite organismului să depăşească momentul de stres acut.

S-a constatat că terapia cortizonică, corectă atât ca doză cât şi ca durată, scade activitatea funcţională a celulelor Langerhans, iar CT prelungită a dus la scăderea numărului de celule Langerhans la nivel cutanat; aşadar, scade populaţia celulară care receptează, recunoaşte antigenul şi declanşează procesul imun.

2. ACŢIUNEA ANTIMITOTICĂ PE CELULELE CUTANATE

- Inhibă multiplicarea keratinocitelor;
- Scade sinteza de ADN;
- Inhibă creşterea fibroblaştilor;
- Inhibă producţia fibrelor colagene şi elastice ⇒ atrofie cutanată secundară.

3. ACŢIUNEA METABOLICĂ DIRECTĂ

- Hipercatabolică;
- Agonistă β-adrenergică;
- Anti-proliferativă (psoriazis).

Acţiunea antimitotică este foarte importantă, deoarece atât keratinocitele, cât şi fibroblaştii au receptori specifici pentru corticoizi, explicând efectele acestora asupra celulelor cutanate.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ

ALEGEREA CORTICOIDULUI ADECVAT – PRINCIPII

- Găsirea compromisului acceptabil între o activitate antiinflamatoare suficientă şi un grad tolerabil al efectelor secundare inevitabile.
- Corticoizii cu durată medie de acţiune (demi-viaţa biologică 12-36 ore) rămân derivaţii cel mai uşor de manevrat.
- Modificările relaţiei structură chimică – funcţie au dus la obţinerea de derivaţi cu: – putere antiinflamatoare mai mare;
  – durată de acţiune mai lungă;
  – activitate mineralocorticoidă cât mai redusă.
- Efectele antiinflamatoare rămân indisociabil legate de efectele metabolice şi frânarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene (determină demi-viaţa biologică a glucocorticoidului).

Existenţa diverselor categorii de corticoizi, ale căror molecule au fost modificate prin inginerie moleculară, a pus la dispoziţia clinicianului şi mai ales a dermatologului variate substanţe active care, în funcţie de substituţie, au acţiune antiinflamatorie, metabolică şi antiproliferativă.

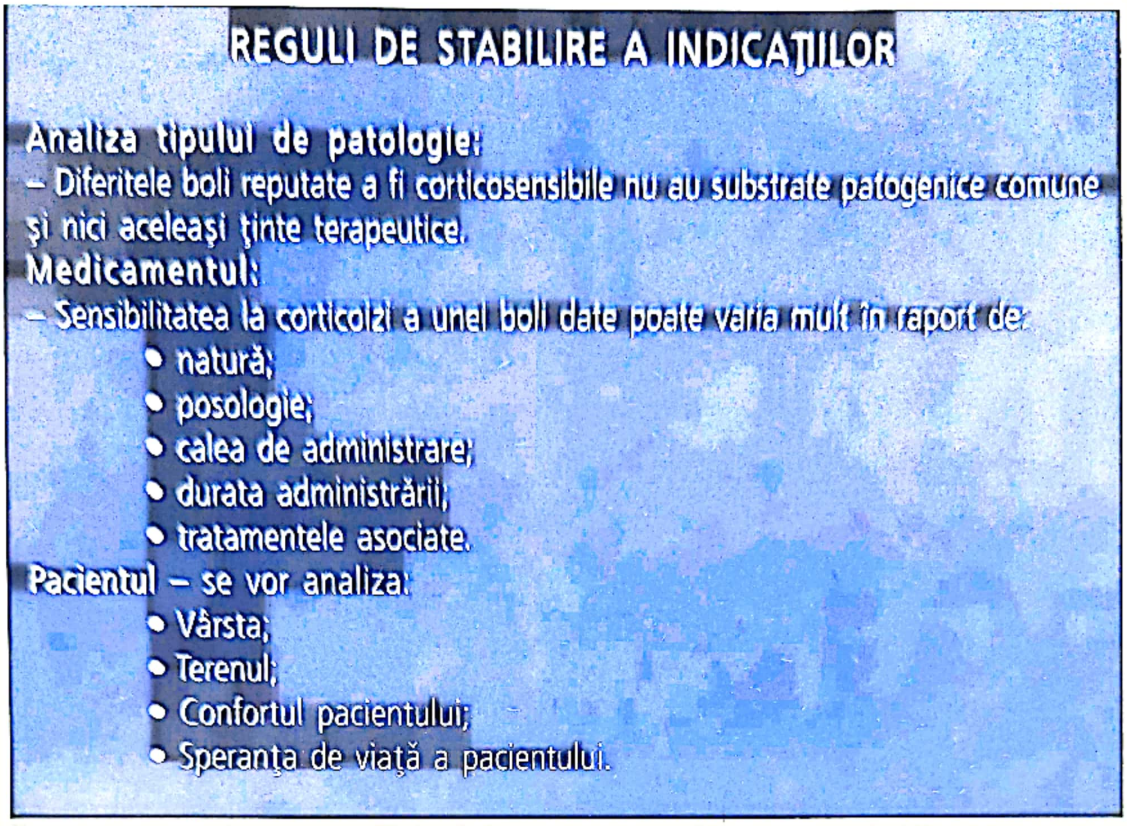
Ca atare, funcţie de experienţă, vom prefera anumite molecule în anumite afecţiuni. Dermatologii manipulează cel mai mult corticoizii, atât sistemici, cât şi locali şi fiecare dintre noi are anumite preferinţe.

Produşii cu timp de 1/2 mediu (12-36 ore) sunt mai uşor de manevrat decât cei cu acţiune lungă.

În tabelul de mai jos sunt prezentate caracteristicile farmacologice ale principalelor molecule de cortizonice.

Grupa	Denumirea	Activitate antiinflamatoare	Activitate metabolică	Activitate mineralocorticoidă	Demi-viaţa biologică (ore)
Hormoni naturali	Hidrocortizon	1	1	1	8-12
Derivaţi delta	Prednisolon Prednison	4	4	0,8	12-36
Derivaţi delta metilaţi	Metilprednisolon	5	5	0,5	12-36
Derivaţi delta fluorinaţi şi hidroxilaţi	Triamcinolon	5	–	0	12-36
Derivaţi delta halogenaţi şi hidroxilaţi	Betametazonă Dexametazonă	25-30 25-30	– 17	0 0	36-54

Scanned with OKEN Scanner



Tipul de patologie este criteriu de bază în alegerea preparatului.

În ce priveşte medicamentul, se utilizează toate căile de administrare posibile, se analizează şi interacţiunile medicamentoase.

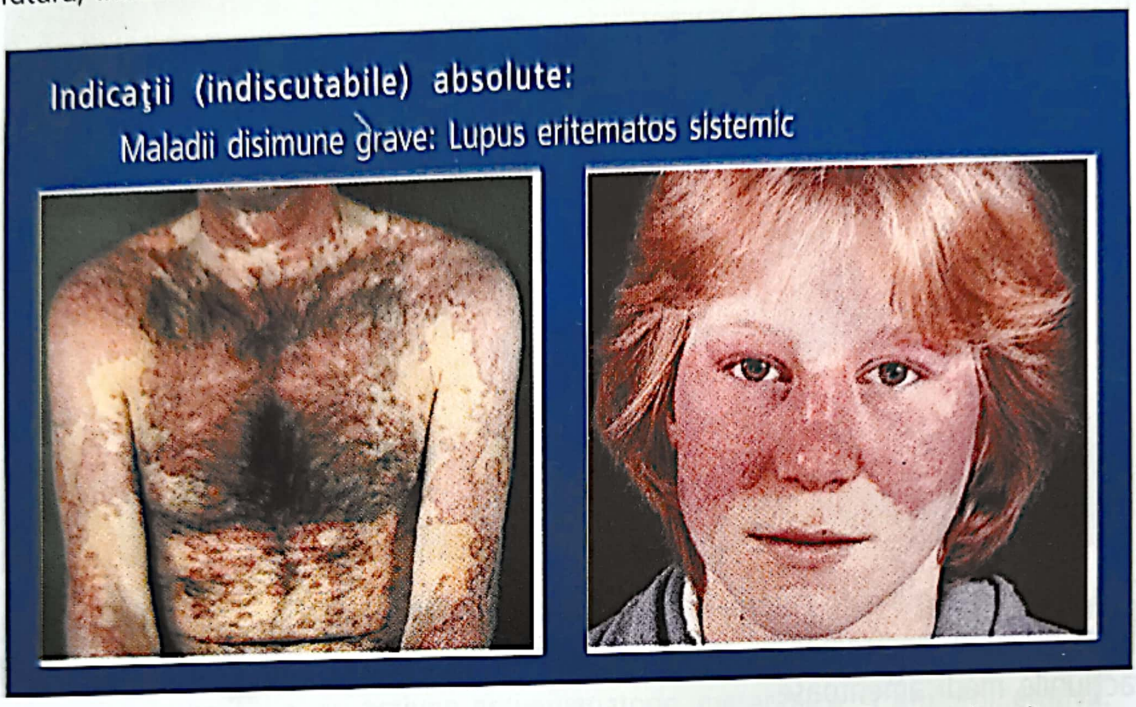
Al treilea criteriu de stabilire a indicaţiilor este reprezentat de particularităţile pacientului. Astfel, din punct de vedere al vârstei, copilul are o toleranţă mai bună la corticoizi, doza uzuală fiind de 1,5 mg prednison, în timp ce la adult este de 1 mg prednison. Unii factori ce ţin de terenul pacientului, spre exemplu diabetul, contraindică CT, dar eu personal am riscat şi am aplicat CT sistemică cu efecte benefice unor pacienţi cu DZ manifest, dar cu glicemie stabilă şi cu valori medii. Riscul trebuie să fie însă asumat conştient, raţional şi putem să ne aşteptăm la o serie de reacţii secundare induse iatrogen. La fel, afecţiunile inflamatorii virale sunt contraindicaţie standard pentru CT sistemică însă în zona zoster hiperalgică administrăm 1-3 zile glucocorticoizi per os. Confortul pacientului trebuie luat în considerare, cu atât mai mult cu cât ne îndreptăm spre practica de cabinet.

Dacă avem un pacient cu speranţă de viaţă lungă, alegem acele molecule cu cele mai mici efecte farmacologice posibile previzibile şi imprevizibile. Invers, ne permitem să administrăm şi doze mai mari, cu eficacitate mai mare la un pacient cu speranţă de viaţă redusă, încercând astfel un tratament eroic de salvare. Exemplu este forma gravă de pemfigus, în care deseori doza de cortizon este mamut.

Scanned with OKEN Scanner

INDICAŢII

Voi trece rapid în revistă indicaţiile CT sistemice. Ele sunt, după diferiţi autori şi după datele din literatură, indiscutabile, absolute, *life saving*, şi indicaţii relative.



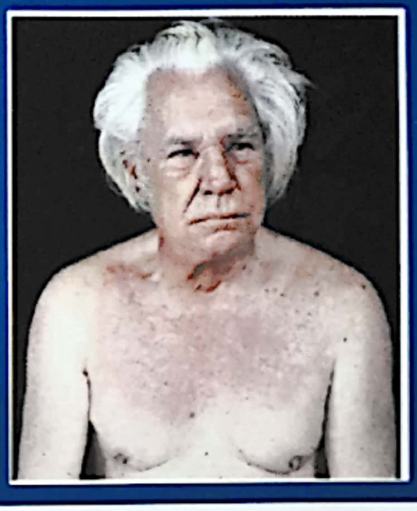
În LES, corticoizii sunt folosiţi pentru acţiunea antiinflamatoare, fiind vorba de o vascularită sistemică, capilarită permanentă, în care CS reduc sinteza de citokine: IL1,3, 4,5, 6, 8, TNF, IFN γ, CSF-G şi mai ales ICAM 1.

În sclerodermie, CT are indicaţie majoră datorită aceloraşi mecanisme, dar nu este suficientă. Citostaticele (ciclofosfamida, azatioprina) şi, în experienţa personală, perfuziile cu dextran şi pentoxifilină au avut rezultate benefice, alături de terapia care interferă cu metabolismul colagenului.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Maladii disimune grave:
– Dermatomiozita evolutivă;
– Boala mixtă de ţesut conjunctiv.



Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Maladii disimune grave:
– Pioderma gangrenosum

În pioderma gangrenosum, numai pulsterapia cu MP ne-a ajutat să obţinem rezultate notabile, chiar dacă numărul de pacienţi pe care i-am tratat a fost redus, această boală fiind destul de rară.

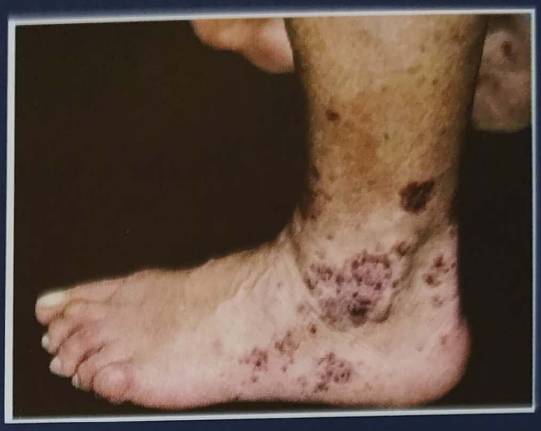
Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Vasculopatii severe:
– Periarterită nodoasă

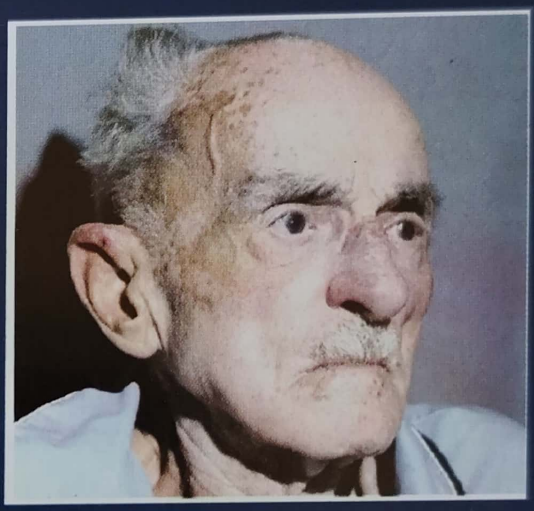
Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (indiscutabile) absolute: Maladii disimune grave

– Granulomatoză Wegener



– Arterită temporală



– Vascularita alergică sistemică (capilarita necrotică, tri-, tetra-, pentasindromul Gougerot)

În ultimul timp, în etiologia vascularitelor sunt implicate din ce în ce mai mult virusurile hepatitice. Cum inflamaţiile virale constituie o contraindicaţie relativă spre absolută de administrare a CT, în faţa unei capilarite necrotice trebuie să procedăm la toate determinările virale pentru virusurile hepatitice. Mai mult, dacă este vorba de virus hepatitic C, se impune să determinăm numărul de virioni şi doar atunci să administrăm CT. Avem cazuri în care a trebuit să asociem CT sistemică cu interferon, de exemplu în situaţia capilaritelor necrotice, cu rezultate bune.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Dermatoze cu evoluţie cronică cu risc vital major:

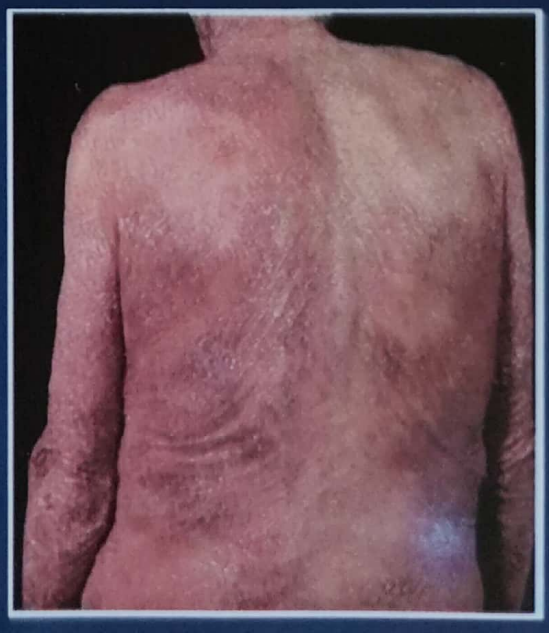
– Pemfigus vulgar şi alte forme

În pemfigus, corticoizii, adesea în doze mamut, sunt "life-saving".

– Pemfigoid bulos Lever;

– Pemfigoid cicatriceal ocular

– Eritrodermie cu afectare cardiacă



Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Dermatoze cu evoluţie cronică cu risc vital major:

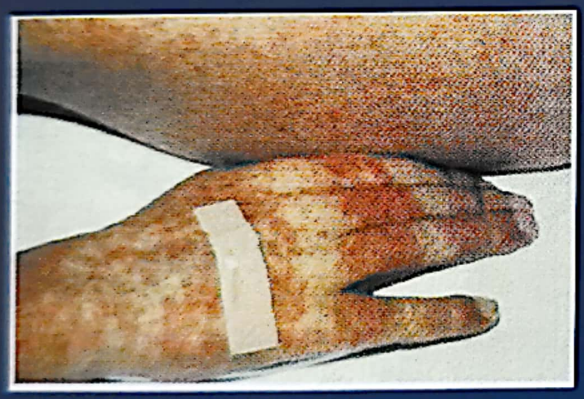
– Angioamele imature ale nou-născutului

Trebuie avute în vedere mai ales formele tuberoase, în care se pot instala fenomene de CID la locul leziunii, cu coagulopatie de consum, care pune în pericol viaţa micului pacient.

Indicaţii (indiscutabile) absolute:

Dermatoze cu evoluţie cronică cu risc vital major:

– Reacţia grefă contra gazdă



Paniculite imunoalergice:

– Weber-Christian;

– Rothmund-Makay.

Eczeme

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile grefă contra gazdă sunt din ce în ce mai frecvent întâlnite, spre exemplu în urma utilizării de produse destinate să contureze buza, sânul şi alte regiuni de importanţă estetică.

Indicaţii (discutabile) relative:

Boli alergice al căror caracter corticosensibil pare probabil:
– Şocul anafilactic (în conexiune terapeutică cu adrenalina)

– Eczema de contact

– Urticarie: • acută;
• cronică

Scanned with OKEN Scanner

În clinică avem un algoritm terapeutic în şocul anafilactic: primul gest – adrenalină sau noratrinal, apoi administrăm un preparat antihistaminic i.m. şi o tabletă per os din acelaşi preparat, iar al treilea gest este montarea unei perfuzii şi administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon (HHC) 200-400 mg.

Deşi CT este majoră în acest algoritm, intenţia noastră este în principal montarea unei căi de abord venos pe care să o putem utiliza în funcţie de evoluţia bolii.

În urticaria cronică, CT este foarte discutabilă.

Indicaţii (discutabile) relative:

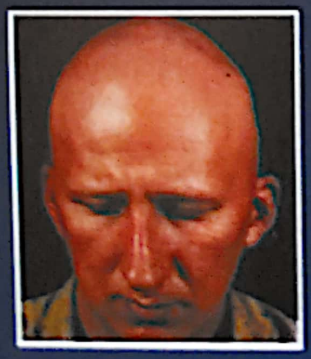
Alte afecţiuni dermatologice:

– Lichen plan;

– Lichen cornos.

– Lichen sclero-atrofic

– Pelada



Scanned with OKEN Scanner

Prin definiţie, pelada este o indicaţie pentru CT, dar o indicaţie discutabilă, nu de elecţie ca în trecut. Apariţia altor metode teraputice (minoxidilul) a scăzut importanţa administrării corticoizilor.

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
– Sindrom Sweet

– Eritem polimorf recidivant

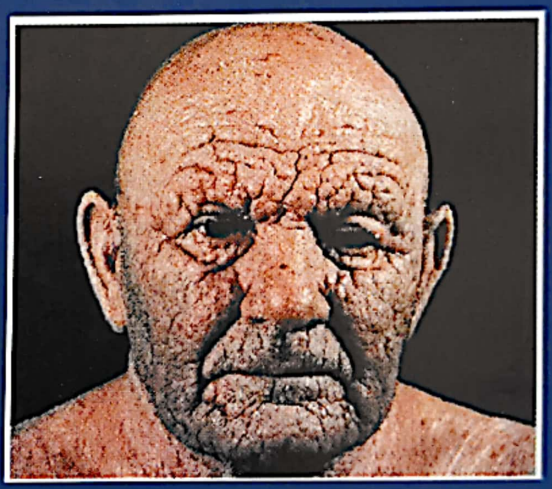
În ultimul timp, s-a demonstrat că anumite tipuri de virusuri herpetice pot fi incriminate în etiologia eritenului polimorf recidivant, ceea ce explică relativitatea indicaţiei de CT.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
– Eritem nodos

Indicaţia de CT este discutabilă, ţinând cont de etiologia variată a eritemului nodos.

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
– Limfoame epidermotrope (mycosis fungoides)



CT poate fi eficace pentru perioade scurte de timp şi în stadiile precoce. Stadiile tardive necesită terapie complexă, cu citostatice, fotochimioterapie (PUVA), retinoizi aromatici, dar opiniile de ultimă oră susţin că, oricât de agresivă ar fi terapia în aceste cazuri, indiferent de arsenalul terapeutic, nu putem face prea multe pentru un pacient care şi aşa are o speranţă de viaţă extrem de redusă.

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
– Cicatrice keloidiene (intralezional)

Scanned with OKEN Scanner

Corticoizii administraţi intralezional, asociaţi sau nu cu terapia locală sau cu terapia modificatoare a metabolismului colagenului permit rezultate mulţumitoare, dar niciodată satisfăcătoare din punct de vedere estetic.

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
– Sindrom Lyell

– Sindrom Stevens-Johnson

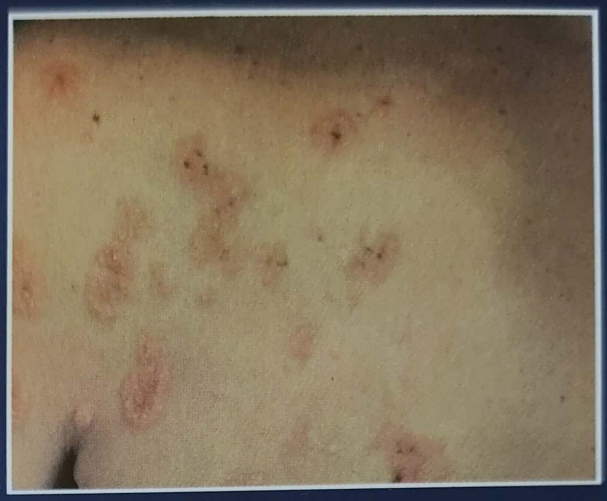
– Acnee fulminantă

Scanned with OKEN Scanner

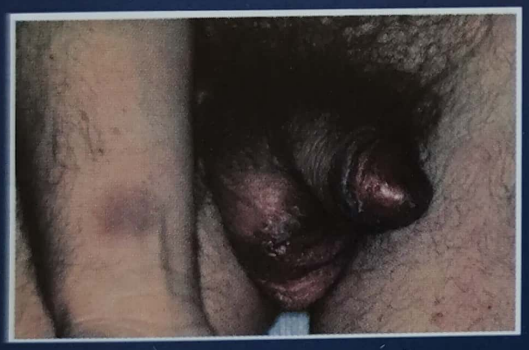
Indicaţii (discutabile) relative:

Alte afecţiuni dermatologice:

– Dermatită herpetiformă



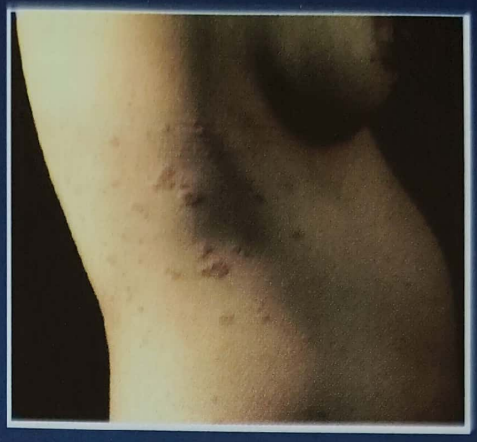
– Eritem fix postmedicamentos



– Erupţie polimorfă la lumină

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (discutabile) relative:
Alte afecţiuni dermatologice:
- Herpes gestaţional



- Psoriazis eritrodermic grav;
- Psoriazis pustulos generalizat

Deşi se consideră că, mai ales în psoriazisul pustulos generalizat, CT este *life saving*, în cel vulgar are rol agravant. Astfel, este vorba de „un dans pe muchie de prăpastie", în care experienţa personală şi asumarea riscului îşi spun cuvântul.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare ale CT sistemice pot fi previzibile (dependente de acţiunea farmacologică pentru care am administrat produsul respectiv) sau imprevizibile.

EFECTE SECUNDARE

Efecte secundare previzibile care însoţesc acţiunea farmacologică dorită:

- Obezitatea facio-tronculară (sindrom Cushing);
- Diabetul;
- Hiperlipidemia;
- Hipercatabolism protidic;
- Tulburări hidroelectrolitice + HTA;
- Tulburări endocrine:
  - tulburări ale ciclului menstrual;
  - scăderea libidoului şi potenţei.

Obezitatea apare mai ales în terapiile de lungă durată, în pemfigus şi uneori în dermatita herpetiformă.

Hipercatabolismul protidic se însoţeşte de pierderea de masă musculară.

În ce priveşte tulburările endocrine, trebuie discutat cu pacientul înainte de introducerea CT sistemice şi în curând va trebui să cerem chiar acceptul scris al acestuia, dată fiind importanţa vieţii intime a fiecăruia.

- Tulburări reumatologice:
  - Osteoporoza;
  - Necroza aseptică osoasă;
  - Întârzierea creşterii (staturo-ponderală).
- Tulburări musculare – miopatia rizomelică simetrică (mai ales după compuşii fluorinaţi).
- Corticodependenţa;
- Hipocorticism endogen.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE

Efecte secundare previzibile care însoţesc acţiunea farmacologică dorită:

- Accidente digestive:
  - Ulcer gastroduodenal şi/sau la alte etaje ale tractului digestiv;
  - Greaţă, vărsături.
- Risc de infecţii – bacteriene, virale, micotice, parazitare;
- Sarcom Kaposi – prin imuno-depresie.
- Efecte cutanate:
  - Acnee şi foliculite bacteriene, micotice (tinea incognita).

Dintre infecţii, cea mai frecventă şi mai cunoscută entitate asociată CT este tinea incognita. După tratament cortizonic de durată, riscul de sarcomatoză Kaposi prin imunodepresie este înalt.

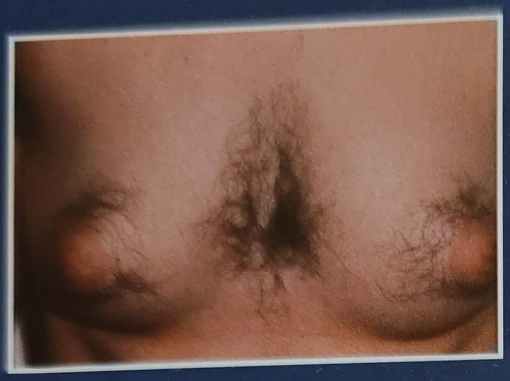
Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE

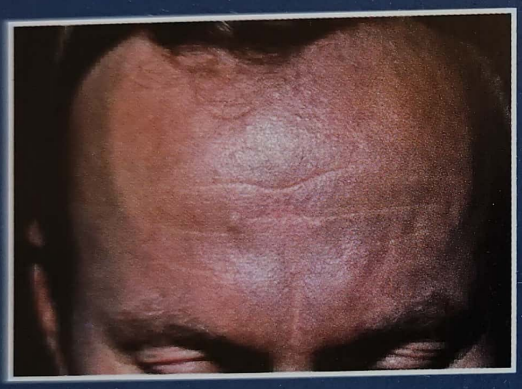
Efecte secundare previzibile care însoţesc acţiunea farmacologică dorită:

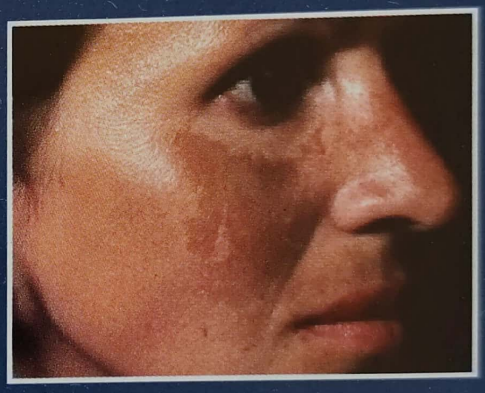
Efecte cutanate:

– Vergeturi, hipertricoză



– Eritroză, hiperpigmentări (tip cloasmă)





– Purpură, echimoze
– Pseudocicatrici spontane stelare;
– Telangiectazii;
– Atrofie epidermică, dermică, hipodermică;
– Întârzierea cicatrizării.

În ce priveşte mecanismul hipertricozei, se sugerează că ţine de o predispoziţie individuală (receptori) şi de faptul că în creşterea firului de păr sunt implicate mecanisme hormonale, deci cortizolul ar acţiona pe receptori.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE

Efecte secundare imprevizibile, fără raport cu activitatea farmacologică a corticoizilor:

- Accidente neuropsihice:
  - Hipomanie;
  - Depresie;
  - Delir;
  - Sindromul de hipertensiune intracraniană (la copil).
- Modificări hematologice:
  - Leucocitoză cu PMN;
  - Eozinopenie.
- Reacţii de hipersensibilitate:
  - Erupţii cutanate, urticarie;
  - Şoc anafilactic.
- Efecte oculare:
  - Cataractă subcapsulară posterioară;
  - Glaucom;
  - Keratită herpetică.

INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE

Interferenţe adevărate:

- Scad activitatea (biodisponibilitatea) cortizonicelor: *fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina, tifadina, glutetimida, metronidazolul.*
- Cortizonicele modifică acţiunea anticoagulantelor orale;
- Cresc activitatea cortizonicelor: *ciclosporina, contraceptivele orale, macrolidele, ketoconazolul.*
- Medicamente a căror activitate este scăzută de cortizon: *vitamina D, litiu, alţi corticoizi* (atenţie la asocierile de tipuri cortizonice!).

Sinergie cu alte medicamente:

- Cortizonul creşte riscul de torsadă a vârfurilor, favorizată de hipokaliemie, la asocierea cu antiaritmice (*amiodarona, sotalol, chinidina*), alte medicamente (*vincamină, prenilamină, amfotericină B, diuretice hipokaliemiante, laxative*);
- Cortizonicele diminuă echilibrul glicemic la asocierea cu *insulină, sulfamide hipoglicemiante.*

Scanned with OKEN Scanner

MODALITĂŢI DE ADMINISTRARE

Ritmul dozelor:

- Doze zilnice – doză unică, matinală (ritm circadian);
- Tratament în zile alternative – o zi da, una nu, cu doză dublă faţă de cea din terapia zilnică.
  - Avantaj: scade riscul depresiei axului hipotalamo-suprarenalian
  - Deosebit de util (recomandat) în pediatrie.
- Puls-terapia – bolus i.v. (perfuzabil 1 g/zi 3 zile consecutiv metilprednisolon). Pulsterapia poate fi administrată şi 5 zile consecutiv.
  - Condiţii: – pacientul să fie spitalizat;
    – supraveghere strictă 4 ore post-perfuzie;
    – asanarea prealabilă a focarelor cronice de infecţie;
    – durata perfuziei va fi de minimum 30-60 minute.

Aceste măsuri previn riscuri cum ar fi: trombembolismul periferic, pulmonar sau cardiac, stopul cardiac şi psihoza cortizonică.

ADMINISTRAREA LA FEMEIA ÎNSĂRCINATĂ

- NOTĂ – la animal toţi corticoizii sunt teratogeni!
- La om: nu s-au demonstrat diferenţe statistice la femeile însărcinate tratate faţă de cele netratate.
- NOTĂ:
  1. S-au semnalat cazuri izolate de întârziere a creşterii intrauterine;
  2. Insuficienţa suprarenaliană acută este excepţională la nou-născutul din mame tratate cu cortizonice sistemic.
- ÎN PRACTICĂ:
  – Nu există argumente epidemiologice pentru a nu institui terapia cortizonică la o femeie însărcinată, dacă aceasta este absolut necesară.

Ca şi în cazul altor produse, dacă testele s-ar fi limitat doar la animale, probabil că glucocorticoizii nu ar fi intrat în practica de zi cu zi (a se vedea şi derivaţii retinoizi aromatici, talidomida etc.).

La om, experimentele fortuite iniţial au arătat că nu există diferenţe statistice la femeile gravide faţă de cele negravide.

Scanned with OKEN Scanner

INSTITUIREA ŞI SUPRAVEGHEREA CORTICOTERAPIEI

- Contraindicaţii clasice pentru cortizonicele sistemice:
  - Ulcerul gastro-duodenal;
  - Diabetul zaharat;
  - Hipertensiunea arterială.

- Măsuri adjuvante:

NOTĂ: se vor lua la toate cazurile care vor primi cortizon peste 15 mg/zi timp mai lung de 15 zile!

  - Regim normocaloric;
  - Regim desodat strict pentru posologie superioară la 15-20 mg/zi;
  - Aport potasic;
  - Prevenirea osteoporozei cortizonice – Calciterapie + vitamina D;
  - Pansamente gastrice – la 1-2 ore după doza de cortizon.

Supravegherea necesită:

- Examen clinic complet:
  - Ritm – bisăptămânal la început, apoi săptămânal.
  - Include:
    - greutate corporală;
    - tensiune arterială;
    - temperatură;
    - evaluarea forţei musculare.

- Radiografie:
  - De torace – bianual sau anual;
  - De rahis – anual.

- Consultaţie ORL anual.

- Examen biologic:
  - Ritm – bisăptămânal la început, apoi săptămânal.
  - Include:
    - ionograma sanguină şi urinară;
    - glicemie şi glicozurie;
    - bilanţ hepatic;
    - bilanţ fosfocalcemic;
    - protidemie;
    - bilanţ lipidic – electroforeza lipoproteinelor.

NOTĂ: toţi pacienţii cu corticoterapie de lungă durată trebuie să aibă un carnet care să indice diagnosticul, posologia şi complicaţiile eventuale.

Scanned with OKEN Scanner

MIC DICŢIONAR DE CORTICOTERAPIE DERMATOLOGICĂ

Acneea

- Intralezional (leziuni nodulo-chistice):
  - Depo-Medrol 40 mg/ml (0,1 ml pentru o leziune cu diametrul de 1 cm).
- Sistemic:
  - Medrol 28-36 mg/zi timp de 1 lună cu reducerea progresivă a dozelor.

Dermatita atopică

- Tratamentul de elecţie este topic (Depo-Medrol).
- Administrarea Medrol sistemic este rareori necesară, dar atunci când este iniţiată trebuie să fie de scurtă durată, cu reducerea rapidă a dozelor.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie verificată prezenţa cataractei (2-17% din pacienţi).

Ref.: *Current Dermatologic Therapy*, W. B. Saunders, 1991; *Mod. Med. Con.*, 1983.

Pemfigus bulos

- Medrol reprezintă baza tratamentului. Dacă dozele sunt corecte, anticorpii specifici dispar din ser şi piele într-o perioadă de 3-4 săptămâni. Îmbunătăţirea tratamentului apare în 4-6 săptămâni.
- Doză: Medrol 32-64 mg/zi până când nu mai apar noi leziuni. Se reduce apoi doza cu 2,5 mg/săptămână în funcţie de starea clinică şi nivelul anticorpilor.
- Pemfigus benign mucos: Medrol 0,4 mg/kg/zi, cu reducere progresivă a dozelor timp de câteva luni.

Ref.: *Clin. Dermatol.* 1987; *J. Dermatol. Treat.*, 1989.

Hemangiom capilar imatur infantil

- Hemangioamele mici, izolate şi accesibile se tratează cu Depo-Medrol intralezional. Medrol sistemic este indicat pacienţilor cu forme progresive, ameninţător letale de hemangiom capilar sau cavernos.
- Tratamentul intralezional: Depo-Medrol 40 mg/ml – 0,05-0,1 ml injectat în diferite locuri în jurul leziunii.
- Sistemic: Medrol 1,6-3,2 mg/kgcorp/zi până la stabilizarea hemangiomului, apoi reducere treptată a dozelor.

Ref.: *Clin. Pediatr.* 1978.

Scanned with OKEN Scanner

Hidrosadenita supurativă

- Medrol poate fi uneori eficient în tratamente pe termen scurt. Injectarea intralezională a Medrol determină reducerea precoce a tumefacţiilor şi abceselor.
- Doza:
  - Depo-Medrol 40 mg/ml (0,5-1,5 ml);
  - Medrol sistemic 32-48 mg/zi, apoi reducere treptată la fiecare 48 ore a dozelor timp de 21 zile.

Ref.: *Arch. Dermatol.* 1988.

Medrolul poate fi administrat în hidrosadenita supurativă şi sistemic, şi intralezional, pe termen scurt. Intralezional determină reducerea precoce a pustulelor şi abceselor, în doză de 40 mg/ml, 0,5-1,5 ml injectat perilezional.

Lichen plan

- Tratament:
  - De elecţie topic
  - Intralezional: Depo-Medrol 40 mg/ml + lidocaină 10 mg/ml injectat direct în leziune.
  - Sistemic: Medrol 32-48 mg/zi, sau 0,4 mg/kgcorp/zi, cu scăderea progresivă a dozelor timp de 4-12 săptămâni.

Pemfigus vulgar

- Medrol – reduce cu 50% rata deceselor în primul an.
- Tratament: schema Anhalt (1988):
  - Doza: Medrol 0,8-1,6 mg/kgcorp/zi, la început divizat în câteva doze, apoi o dată pe zi.
  - Doza se reduce apoi cu 4-8 mg/săptămână până la o doză de 32 mg/zi.
  - O dată ce dozele au fost reduse se poate administra concomitent ciclofosfamidă 2 mg/kgcorp/zi.

Ref.: *Current Therapy in Dermatology - 2*, Philadelphia, 1988; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988.

Această schemă a redus cu 50% rata deceselor în primul an. Experienţa clinică este vastă în această privinţă.

Scanned with OKEN Scanner

Fotodermatoze

- Medrol ameliorează rapid simptomatologia la pacienţii cu manifestări clinice severe (PLE – *polymorphous light eruption,* eritem solar sever).
- Tratament sistemic: Medrol 32-48 mg/zi, cu reducerea dozelor în 10-14 zile.

Ref.: *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1980; *Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment*, ed. 2, Philadelphia, 1989.

Pitiriazis rozat

- Medrol – cură scurtă.
- Îmbunătăţire rapidă a simptomatologiei în cazul leziunilor extinse.
- Tratament sistemic – Medrol 32-48 mg/zi (timp de 3 zile), apoi 12 mg/zi (timp de 3 zile).

Ref.: *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986.

Medrol se administrează în pitiriazisul rozat ca terapie pe termen scurt, cu îmbunătăţire rapidă clinică. Pe parcursul a 6 zile de tratament, leziunile dispar complet.

Stomatita aftoasă recurentă

- Incidenţă: 85% din populaţie, cea mai mare incidenţă este între 30 şi 40 de ani.
- În general tratamentul este simptomatic şi se realizează cu produşi topici.
- Depo-Medrol intralezional se administrează în cazul formelor severe ulcerative.
- Medrol sistemic este indicat în tratamentul episoadelor dureroase şi invalidante (mutilante).
- Doza:
  - Depo-Medrol 40 mg/ml (0,05-0,1 ml) la baza ulcerului;
  - Medrol 0,4-0,8 mg/kgcorp/zi, apoi se reduce doza în 3-6 săptămâni.

Ref.: *Dermatol. Clin.*, 1988.

Urticarie

- 20% din populaţie suferă de urticarie cel puţin o dată în viaţă.
- Medrol, administrat perioade reduse de timp, întrerupe ciclul unui episod persistent.
- Doză: Medrol 32-40 mg/zi.

Ref.: *Current Dermatologic Therapy*, W. B. Saunders, 1991

Scanned with OKEN Scanner

Oportunităţi şi limite ale corticoterapiei în dermatologie

Prof. Dr. Dan Forsea
Şef lucrări Dr. Cătălin Popescu
Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

A scrie despre corticoterapia sistemică în dermatologie nu este o sarcină uşoară. Majoritatea practicienilor stăpânesc foarte bine modalităţile de utilizare a acestei medicaţii şi este dificil de a aduce noutăţi ieşite din comun. Cu toate acestea, în cele ce urmează încercăm să prezentăm o trecere în revistă a datelor actuale din literatură, insistând asupra acelora care ni s-au părut mai puţin cunoscute.

REPERE ISTORICE (I)

1948 - cortizon + ACTH pentru artrita reumatoidă (Clinica Mayo)
1951 - cortizon + ACTH pentru variate dermatoze inflamatorii (Sulzberger. Arch Dermatol Syphilol 1951; 64: 573)
1961 - administrarea intermitentă a corticoizilor (Reichling. Arch Dermatol 1961;120:1157)

Pentru medicină şi mai ales pentru dermatologie, corticoterapia sistemică a reprezentat o descoperire a cărei importanţă a fost similară sau superioară descoperirii penicilinei.

REPERE ISTORICE (II)

'70 - combinarea corticoizilor cu imunosupresoare (ciclofosfamida, azatioprina)
'80 - tratamentul pulsat cu doză mare de metilprednisolon induce remisiuni mai rapide, cu efecte secundare mai mici pe termen lung
'80 - primele indicaţii dermatologice ale puls-terapiei cu metilprednisolon: pemfigus vulgar, pemfigoid bulos, pyoderma gangrenosum

După anii '70 corticoterapia sistemică începe să fie utilizată în scheme care cu câţiva ani în urmă ar fi părut prea „agresive". Din aceeaşi perioadă datează asocierea cu imunosupresoarele care permit reducerea necesarului de corticoizi şi diminuarea riscurilor efectelor adverse în utilizarea pe termen lung.

PRINCIPII ALE TRATAMENTULUI SISTEMIC CU GLUCOCORTICOSTEROIZI

Glucocorticoizii sistemici se vor utiliza numai în circumstanţe speciale, atunci când:
1. dermatocorticoizii nu sunt indicaţi sau eficienţa lor este limitată
2. beneficiile corticoterapiei sistemice depăşesc potenţialele ei riscuri

Scanned with OKEN Scanner

Organul cutanat fiind accesibil unei terapii „ţintite", este logic ca utilizarea corticoterapiei sistemice să fie indicată doar atunci când dermatocorticoizii nu se recomandă sau eficienţa lor este limitată.

Având în vedere că numeroase afecţiuni cutanate nu pun în pericol viaţa, este foarte important de a cântări potenţialele beneficii ale corticoterapiei sistemice faţă de potenţialele ei riscuri.

TRATAMENTUL SISTEMIC CU GLUCOCORTICOSTEROIZI
- CIRCUMSTANŢE DE UTILIZARE -

1. Afecţiuni acute, auto-limitate, steroid-responsive
2. Reacţii anafilactice acute
3. Afecţiuni autoimune ale ţesutului conjunctiv sau afecţiuni vasculitice generalizate
4. Afecţiuni buloase autoimune
5. Eritrodermii
6. Variate afecţiuni cu afectare cutanată severă sau cu afectare cutaneo-viscerală (lichen plan, pyoderma gangrenosum, sarcoidoza)
7. Indicaţii controversate:
   - sindrom Stevens-Johnson, urticarie cronică, limfoame cutanate cu celule T

Circumstanţele de utilizare sunt foarte variate, de la afecţiuni în care rezolvarea fără corticoizi sistemici este de neconceput (ex.: pemfigus) la afecţiuni în care, deşi rezolvarea poate fi obţinută şi fără corticoizi sistemici, utilizarea lor permite un control foarte rapid al evoluţiei bolii, cu un impact major asupra calităţii vieţii pacientului (ex.: dermatita de contact acută).

Dintre indicaţiile controversate se remarcă sindromul Stevens-Johnson, în care majoritatea studiilor recente arată că utilizarea corticoizilor poate chiar creşte morbiditatea şi mortalitatea.

SCHEMA DE ADMINISTRARE

Administrarea zilnică unică:
- minimalizează supresia secreţiei normale de cortizol
- pentru majoritatea afecţiunilor dermatologice este echivalentă ca eficacitate cu administrarea zilnică în prize multiple
- nu previne boala Cushing iatrogenă

Storrs FJ. J Am Acad Dermatol 1979;1:95.

Principalul avantaj al administrării în doză unică zilnică (comparativ cu administrarea divizată în 2 prize, larg utilizată de către dermatologi) este acela că efectele adverse (cu excepţia bolii Cushing) se produc mai rar, în condiţiile menţinerii aceleiaşi eficacităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea în zile alterne:
- posibilă datorită disocierii dintre timpul de înjumătăţire plasmatică şi efectul antiinflamator al corticoizilor*
- nerecomandabilă pentru inducerea remisiunii, dar utilă pentru tratamentul de întreţinere**
- beneficiile apar doar la utilizarea corticoizilor cu durată de acţiune scurtă/medie (prednison, prednisolon, metilprednisolon)

*Harter J. N Engl J Med 1963;269:591
**Storrs FJ. J Am Acad Dermatol 1979;1:95.

Pentru afecţiunile care necesită corticoterapie prelungită, după inducerea remisiunii se recomandă administrarea în zile alterne. Aceasta are avantajul de a inhiba în mai mică măsură axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Desigur, beneficiile administrării în zile alterne nu mai sunt posibile dacă se utilizează corticoizi a căror durată de acţiune este lungă.

- **Avantajele administrării în zile alterne:**
- Toate efectele secundare ale corticoterapiei sistemice sunt diminuate/absente cu excepţia osteoporozei şi a cataractei subcapsulare posterioare.*

*Storrs FJ. J Am Acad Dermatol 1979;1:95.

În afara riscului mai mic de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian există şi alte avantaje ale administrării în zile alterne a corticoterapiei sistemice, care recomandă această schemă de administrare ori de câte ori este posibil.

Modalităţi de trecere de la administrarea zilnică la administrarea în zile alterne:*
- creşterea progresivă a dozei dintr-o zi cu reducerea corespunzătoare a dozei din ziua următoare
- reducerea progresivă a dozei din ziua a 2-a
- dublarea abruptă a dozei zilnice într-o zi şi întreruperea administrării în ziua următoare

*Lester RS. Clin Dermatol 1989;7:80

Există mai multe modalităţi de a trece de la administrarea continuă la administrarea în zile alterne, cele mai utilizate fiind prezentate mai sus. Alegerea uneia sau alteia dintre modalităţi depinde de experienţa practicianului şi de situaţia clinică.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORI CARE INTERFERĂ CU METABOLIZAREA CORTICOIZILOR

- Pacienţii cu hepatită cronică activă au o diminuare a clearance-ului prednisolonului, care are implicaţii clinice.*
- Pacienţii cu afectare hepatică severă sunt incapabili să metabolizeze prednisonul în forma sa activă; de aceea se preferă administrarea de metilprednisolon.**
- Femeile au un clearance al prednisolonului cu 18% mai mare decât bărbaţii, dar semnificaţia clinică a acestei observaţii este necunoscută.***

*Uribe M. Clin Pharmacokinet 1979;4:223
**Meffin PJ. Br J Clin Pharmacol 1984;17:655
***Melby J. Ann Intern Med 1974;81:505

Pentru a deveni activ, prednisonul necesită o hidroxilare prealabilă care îl transformă în prednisolon. Prin urmare, la pacienţii cu afectare hepatică cunoscută sau la cei la care prednisonul nu a produs rezultatul scontat, se recomandă utilizarea metilprednisolonului. În acest preparat corticoidul este deja hidroxilat, deci nu mai depinde de buna funcţionalitate a ficatului pentru a fi transformat în forma activă.

INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE

- Inductorii enzimatici (barbituricele, rifampicina, fenitoinul) cresc semnificativ clearance-ul corticoizilor, care se poate dubla, ceea ce necesită ajustarea corespunzătoare a dozelor.*
- Contraceptivele orale descresc clearance-ul corticoizilor prin creşterea nivelelor transcortinei şi a volumului total de distribuţie a prednisolonului, dar nu este clar dacă ajustarea dozelor este necesară în toate cazurile .**

*Gambertoglio JG. J Pharmcokinet Biopharm 1980;8:1
**Kozower M. J Clin Endocrinol Metab 1974;38:407

Corticoizii sistemici pot prezenta numeroase interacţiuni cu alte medicamente. Am enumerat doar interacţiunile cele mai importante. Este recomandabilă verificarea potenţialelor interacţiuni la toţi pacienţii care primesc polimedicaţie.

CORTICOIZII SISTEMICI ŞI SARCINA

- Deşi studii la animale sugerează un risc crescut de malformaţii, întârziere în creştere şi mortalitate, majoritatea datelor din literatură sugerează siguranţa relativă a corticoizilor sistemici în sarcină.
- Corticoizii sistemici sunt încadraţi de FDA în clasa C.
- Administrarea în sarcină nu diferă de administrarea la femeile negravide.

Gallant C. J Am Acad Dermatol 1986;14:161
Claman HH. Hosp Pract 1983;143:149

Scanned with OKEN Scanner

Corticoizii sistemici au fost utilizaţi nu de puţine ori în sarcină, în situaţii în care erau absolut indispensabili. Pe baza experienţei se poate spune că utilizarea lor în sarcină este relativ sigură. Cu toate acestea însă, având în vedere încadrarea lor în clasa C de către FDA şi potenţialul teoretic de a induce malformaţii şi întârziere în creştere, este recomandabil să fie utilizaţi doar atunci când nu există altă alternativă.

CORTICOIZII SISTEMICI ŞI LACTAŢIA

- Concentraţia de prednisolon în lapte este de obicei < 10% din concentraţia plasmatică.
- La doze mari de corticoid, raportul concentraţiilor prednisolonului în lapte/plasmă creşte.
- Restricţionarea alăptării nu este necesară la pacientele care iau < 16 mg metilprednisolon/zi.
- La pacientele care iau > 16 mg metilprednisolon/zi se recomandă ca alăptarea să se facă la > 4 ore de la priza de corticoid.

Deşi FDA nu consideră corticoizii sistemici ca o medicaţie sigură în lactaţie, aceştia pot fi folosiţi în situaţia în care mama are afecţiuni cutanate grave sau invalidante (ex: herpes gestationis). Precauţiile care trebuie luate din punct de vedere al momentului alăptării faţă de priza de corticoid depind de doza utilizată.

COMPLICAŢIILE CORTICOTERAPIEI SISTEMICE

- Inhibarea axului hipotalamo-hipofizar
- Efecte adverse cutanate
- Miopatia cortizonică
- Osteoporoza
- Osteonecroza
- Complicaţii infecţioase
- Complicaţii gastro-intestinale
- Complicaţii oftalmologice
- Complicaţii ale sistemului nervos central
- Complicaţii pediatrice
- Complicaţii cardiovasculare
- Anomalii ale metabolismului glucidic şi lipidic

Scanned with OKEN Scanner

INHIBAREA AXULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZAR

- Are variaţii inter-individuale mari.
- Virtual, toţi pacienţii îşi recapătă funcţia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian după întreruperea corticoterapiei.*
- Nu este necesară profilaxia de rutină a crizei adrenale prin creşterea dozelor de corticoizi în situaţii de stress (ex.: pre- şi intra-operator).**
- Reducerea progresivă a dozelor de corticoizi permite revenirea funcţiei adrenaliene normale, dar nu este necesară în cazul perioadelor scurte de tratament.***

*Livanov T. Lancet 1967;2:856
**Gallant C. J Am Acad Dermatol 1986;14:161
***Plumpton L. Anaesthesia 1969;24:3

Deşi la cei aflaţi sub tratament cronic cu corticoizi sistemici ar fi de aşteptat să se producă mai frecvent o criză adrenergică în condiţii de stress (ex.: pre- sau intraoperator), în practică, aparent paradoxal, aceasta apare foarte rar.

Dacă durata corticoterapiei sistemice a fost limitată şi dozele utilizate au fost medii/mici, se poate recurge şi la o sevrare bruscă.

EFECTE ADVERSE CUTANATE

- Atrofie cutanată
- Alopecie
- Erupţii acneiforme
- Întârzierea vindecării leziunilor
- Purpură
- Vergeturi
- Hirsutism

Deşi sunt mai frecvent induse de corticoizii topici, efectele adverse cutanate pot apărea şi după tratamentul cu corticoizi sistemici, dacă dozele utilizate şi durata tratamentului sunt crescute.

MIOPATIA CORTIZONICĂ

- Afectează muşchii proximali şi este asociată cu atrofie musculară importantă.
- Afectează mai frecvent bărbaţii.
- Nu există legătură între miopatie şi doza sau durata tratamentului.*
- Miopatia este mai frecventă după corticoizii fluorinaţi (triamcinolon) decât după cei nefluorinaţi (prednison, metilprednisolon).**

*Afifi A. Johns Hopkins Med J 1968;123:158
**Callan JP. Advances in dermatology. 1993

Scanned with OKEN Scanner

OSTEOPOROZA

- Riscul relativ al osteoporozei la cei trataţi cu corticoizi este necunoscut.
- 11-20% dintre cei trataţi > 1 an cu o doză zilnică de 7,5-10 mg prednison fac fracturi.
- Osul trabecular este mai susceptibil, de aceea osteoporoza apare mai ales în coaste, vertebre, oasele pelvisului, oasele plate.
- Factori de risc pentru osteoporoză: vârsta <15 sau >50 ani, femei postmenopauză, persoane cu mobilitate limitată.*

*Lester RS. J Cutaneous Med Surg 1996;1:50

- Radiologia clasică nu are sensibilitate suficientă pentru diagnostic; este necesară osteodensitometria.
- Profilaxia osteoporozei trebuie efectuată la toţi cei trataţi îndelungat, chiar cu doze mici.
- Principalele mijloace de prevenţie:*
  - suplimentare cu vitamina D şi calciu**
  - tratament hormonal substitutiv
  - exerciţii fizice

Pentru cei cu osteoporoză instalată se pot utiliza bifosfonaţi sau calcitonină.***

*Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arth Rheum 1996;39:1791

**Buckley D. Ann Intern Med 1996;125:961

***Adachi JD. Am J Med Sci 1997;313:41

Deşi riscul de osteoporoză este binecunoscut, nu există nici un studiu în literatură care să estimeze riscul relativ al inducerii osteoporozei la cei aflaţi sub tratament cu corticoizi sistemici comparativ cu cei care nu primesc acest tratament.

În stadiile iniţiale, osteoporoza nu este detectată prin examenul radiologic clasic, care nu este suficient de sensibil; în aceste stadii sunt necesare investigaţii mai costisitoare, precum osteodensitometria.

Mijloace simple de prevenţie a osteoporozei, precum exerciţiile fizice şi suplimentarea cu vitamina D sau calciu sunt la îndemână şi foarte utile, cu condiţia să fie folosite.

Scanned with OKEN Scanner

OSTEONECROZA

- Osteonecroza (necroza avasculară) este a doua complicaţie osoasă a corticoterapiei.
- Afectează mai ales capul femural, condilii femurali, platoul tibiei.
- Poate apărea la doze medii de corticoizi, utilizate pe perioade scurte.*
- Apare mai ales la persoanele active.
- Factori de risc: alcoolul, traumatismele.
- Diagnostic precoce: RMN

*Lester RS. J Cutaneous Med Surg 1996;1:50

Cel mai notabil lucru referitor la osteonecroză este acela că poate apărea inclusiv la doze medii de corticoizi, utilizate pe perioade scurte. Aparent, nu există nici o proporţionalitate între instalarea osteonecrozei şi doza sau durata tratamentului, ceea ce o face o complicaţie cu atât mai de temut.

COMPLICAŢII INFECŢIOASE

- Influenţa corticoizilor asupra infecţiilor virale, fungice, oportuniste, parazitare este neclară.
- Studii pe un număr mare de pacienţi trataţi cronic cu doze mici nu au demonstrat o creştere a riscului.
- Studiile referitoare la riscul reactivării tuberculozei au rezultate contradictorii.
- Probabilitatea activării unei tuberculoze pare mai mică decât se suspecta anterior.

Deşi faptul că terapia cu corticoizi sistemici creşte riscul infecţiilor este general acceptat, nu există studii mari care să ateste acest lucru. Majoritatea datelor pe această temă provin din raportări de cazuri izolate sau din studii cu număr mic de pacienţi.

Chiar riscul reactivării unei tuberculoze pare a fi mai mic decât s-a crezut iniţial, dar desigur că acest fapt nu scuteşte clinicianul de a exclude o eventuală tuberculoză înaintea instituirii corticoterapiei sistemice.

COMPLICAŢII GASTRO-INTESTINALE

- Factorii de risc pentru apariţia ulcerului:*
  - medicaţii ulcerogene (AINS)
  - istoric personal de ulcer
  - neoplazii avansate
  - doză totală de prednisolon > 1000 mg
- Profilaxia ar trebui făcută la toţi cei cu >2 factori de risc,** utilizând anti-H2 (ranitidina, famotidina) şi/sau misoprostol (pentru cei care iau şi AINS).

*Messer J. N Engl J Med 1983;309:21
**Ellershaw JE. Palliative Medicine 1994;8:313

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAŢII OFTALMOLOGICE

- Cataracta subcapsulară posterioară (30% din cei trataţi); de obicei bilaterală, neasociată cu reducerea acuităţii vizuale.
- Factori de risc: copiii, bărbaţii, pacienţii cu sindom nefrotic
- Atopicii pot dezvolta cataractă subcapsulară de nedistins de cea indusă de corticoizi.
- Cataracta apare rar la doze < 10 mg/zi, 1 an.
- Diagnostic precoce: examen la lampă cu fantă
- Pacienţii cu presiune intraoculară crescută (diabetici, miopi, istoric familial de glaucom) pot dezvolta glaucom.*
- Riscul glaucomului este mai mare la dermatocorticoizi decât la corticoizi sistemici.
- Presiunea intraoculară ridicată este de obicei, dar nu întotdeauna, reversibilă după întreruperea terapiei.**

*David D. Lancet 1969;1:149
**Aaron H. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 1968;10:21

Din raţiuni medico-legale, ar trebui ca înaintea introducerii corticoterapiei sistemice la atopici să fie efectuat un examen oftalmologic, pentru excluderea unei cataracte preexistente (adesea asociată atopiei).

COMPLICAŢII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

- Modificări comportamentale (psihoză, agitaţie, insomnie, depresie, dependenţă) – de obicei direct corelabile cu doza.*
- Depresia poate apărea şi în faza de reducere gradată a dozei de corticoid sistemic.
- Pseudotumora cerebrală – de suspectat mai ales la copiii care acuză cefalee, greaţă, tulburări vedere.**

*Gallant C. J Am Acad Dermatol 1986;14:161
**Weisberg L. Am J Dis Child 1977;131:1243

Clinicianul trebuie să fie avizat de eventualele modificări comportamentale (în special depresie) induse de corticoizii sistemici. Există o tendinţă de a subdiagnostica aceste modificări şi de a le a atribui în mod greşit impactului psihologic negativ al bolii pentru care a fost prescrisă corticoterapia sistemică.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAŢII PEDIATRICE

- Întârzierea vârstei osoase, stoparea creşterii oaselor lungi.*
- Creşterea unui copil cu o suprafaţă < 1 m² este supresată de o doză de prednison > 5 mg/zi.*
- Recuperarea întârzierii în creştere este posibilă înainte de pubertate, dar devine imposibilă după închiderea cartilajelor epifizare.*
- Copiii trataţi cu corticoizi în administrare alternă au o creştere normală sau aproape normală.*

*Lucky A. Pediatr Dermatol 1984;1:226

Impactul corticoterapiei sistemice asupra întârzierii creşterii şi absenţa acestui efect advers la copiii trataţi cu scheme alterne subliniază încă o dată importanţa utilizării unor asemenea scheme, mai ales la populaţia pediatrică.

COMPLICAŢII CARDIOVASCULARE

- HTA – cea mai frecventă complicaţie.
- Factori de risc: vârstnici, HTA preexistentă, corticoizii cu efect mineralocorticoid mai mare.*
- Complicaţiile hipertensive ale HTA cortico-induse sunt rare.**
- Pacienţii trataţi pe termen lung cu corticoizi pot beneficia de restricţie sodată şi de diuretice tiazidice.

*Thomas TP. Gerontology 1984;30:60
**Leiberman P. J Allergy Clin Immunol 1972;49:329

ANOMALII ALE METABOLISMULUI GLUCIDIC

- Intoleranţă la glucoză, tranzitorie chiar la continuarea tratamentului.
- Apare precoce şi este rareori asociată cu complicaţii severe.
- Rareori apare diabet de novo, care de obicei este reversibil după oprirea corticoterapiei.*

*Blereau R. N Engl J Med 1964;271:376

Mulţi dintre pacienţii care au prezentat glicemii crescute, mai ales la iniţierea tratamentului, pot fi ulterior controlaţi prin regim alimentar şi/sau antidiabetice orale, organismul realizând probabil o autoreglare la un nou nivel de echilibru.

Scanned with OKEN Scanner

ANOMALII ALE METABOLISMULUI LIPIDIC

- Hiperlipidemie (colesterol şi trigliceride crescute), raportată la pacienţi care luau doze > 5 mg/zi.*
- Anomaliile preexistente ale profilului lipidic sunt un factor de risc.*

*El Shaboury A. BMJ 1973;2:85

MONITORIZAREA EFECTELOR ADVERSE ŞI STRATEGII DE PREVENŢIE

1. Osteoporoza

- Suplimentare cu vitamina D şi calciu
- Tratament substitutiv hormonal (dacă este indicat)
- Bifosfonaţi sau calcitonină (dacă este indicat)
- Exerciţii fizice
- Pentru pacienţii cu risc mare (femei postmenopauză) – osteodensitometrie la începutul tratamentului şi apoi anual.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

2. Cataracta

Examinare la lampă cu fantă la fiecare 6-12 luni.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

3. Hipertensiunea arterială

Măsurarea tensiunii arteriale la începerea tratamentului şi apoi la fiecare 1-3 luni.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

4. Obezitatea

Măsurarea greutăţii la începerea tratamentului şi apoi la fiecare 1-3 luni.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

5. Anomaliile metabolice

- La pacienţii fără factori de risc: determinarea glicemiei, electroliţilor, profilului lipidic la începerea tratamentului şi apoi anual.
- La pacienţii cu factori de risc: monitorizare mai frecventă.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

Scanned with OKEN Scanner

6. Ulcerul gastro-duodenal

- La pacienţii cu > 2 factori de risc (asocierea altor medicaţii ulcerogene, istoric de ulcer, neoplazii avansate, doză totală de corticoid > 1000 mg): profilaxie cu anti-H2.
- La pacienţii la care corticoizilor li se asociază AINS, profilaxie cu misoprostol.
- La pacienţii fără factori de risc, profilaxia nu este indicată.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

7. Iritaţia gastro-intestinală

Administrarea corticoizilor o dată cu alimentele.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

8. Inhibarea axului hipofizo-suprarenalian

Administrarea corticoizilor în doză unică zilnică, dimineaţa, preferabil în zile alterne.

*Lester RS. Dermatol Clin 1998;16:277

CONCLUZIE

Nu utiliza un glucocorticoid sistemic dacă nu ai într-adevăr nevoie de unul....

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Arch. Dermatol.* 1988.
2. *Clin. Dermatol.* 1987;
3. *Clin. Pediatr.* 1978.
4. Corticosteroid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1979
5. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989;62:375
6. Current Dermatologic Therapy, W. B. Saunders, 1991; *Mod. Med. Con.*, 1983.
7. *Dermatol. Clin.*, 1988
8. Glucocorticosteroids – Systemic Drugs for Skin Diseases, WB Saunders, 1997
9. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1980;
9. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986.
10. *J. Dermatol. Treat.*, 1989.
11. Management and treatment with systemic glucocorticoids – Advances in Dermatology, Mosby, 1993
12. Oral glucocorticoids and their complications: a review. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:161
13. Package inserts of prescribed medicines: what minimum information do patients need? *BMJ* 1978;11:1132
14. Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment, ed. 2, Philadelphia, 1989.
15. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatol Clin* 1998;16:277

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

ENDOCRINOLOGIE

COORDONATOR:
Dr. MIHAELA SIMESCU

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA CU METILPREDNISOLON (PULSE THERAPY) ÎN OFTALMOPATIA GRAVES

Boala Graves se manifestă printr-un complex de simptome, fiind „a multisystem disorder" de etiologie necunoscută, caracterizată prin una sau mai multe din următoarele trei entităţi clinice:

1. Hipertiroidismul asociat cu hiperplazia difuză a glandei tiroide;
2. Oftalmopatia infiltrativă;
3. Dermopatia infiltrativă (mixedemul pretibial localizat).

Oftalmopatia endocrină este o boală evolutivă complexă de cauză necunoscută, caracterizată prin infiltrarea cu celule rotunde, edem şi proliferarea ţesutului conjunctiv. Aceste schimbări afectează predominant musculatura extraoculară şi într-un grad mai redus glanda lacrimală şi grăsimea retrobulbară.

Oftalmopatia Graves şi autoimunitatea tiroidiană

Oftalmopatia Graves este un proces autoimun cronic care afectează spaţiul retrobulbar şi despre care se crede că are legături etiologice strânse cu boala tiroidiană autoimună.

Deşi cauza fundamentală a bolii Graves nu este cunoscută, în general se consideră că hipertiroidismul este cauzat de un grup de imunoglobuline specifice de organ direcţionate către receptorii de tireostimulină (TSH).

Rămâne să se stabilească dacă aceşti anticorpi sunt responsabili atât de oftalmopatie cât şi de celelalte sindroame imune extratiroidiene.

Oftalmopatia din boala Graves s-ar datora existenţei unui antigen comun tiroidei şi ţesutului retrobulbar, împotriva căruia este direcţionat răspunsul autoimun. Dat fiind că receptorul pentru TSH este implicat în hipertiroidismul Graves, s-a postulat că această proteină serveşte drept legătură între tiroidă şi manifestările oculare din boala Graves. Într-adevăr, s-a demonstrat că proteina receptorului pentru TSH sau ARN-ul mesager care codifică întregul receptor sau doar un fragment al domeniului extracelular al receptorului sunt prezente în fibroblaştii oculari.

În dezvoltarea oftalmopatiei Graves, în prezent este acceptată următoarea schemă patogenică:

- Celulele T circulante la pacienţii cu boală Graves sunt direcţionate împotriva unui antigen din celulele foliculare tiroidiene şi se consideră că ele pot recunoaşte acest antigen sau un antigen similar în ţesutul orbitar. În consecinţă, celulele T activate infiltrează orbita. Celulele T activate şi macrofagele din orbita pacienţilor cu oftalmopatie Graves produc variate citokine (incluzând interferonul γ, interleukina 1α şi factorul de necroză β) în ţesutul înconjurător. Acestea stimulează proliferarea fibroblaştilor orbitari şi secreţia de glicozaminoglicani (GAG) de către aceştia.
- În plus, citokinele stimulează expresia HLA DR şi a proteinelor imunomodulatorii (molecula de adeziune intercelulară 72 kDa *heat-shock-protein*) pe fibroblaştii oculari, acestea putând juca un rol în propagarea răspunsului inflamator local.
- Pe de altă parte, acumularea locală de GAG şi edemul secundar duc la modificări mecanice la nivelul orbitei, cu urmările clinice cunoscute ale oftalmopatiei Graves.

Scanned with OKEN Scanner

– Dintre celulele din spaţiul retroorbitar, fibroblaştii par cel mai probabil să acţioneze ca celule ţintă şi efectoare ale procesului imun retroorbitar. Este vorba despre fibroblaştii prezenţi în perimisiumul muşchilor extraoculari şi fibroblaştii localizaţi în ţesutul de conexiune retroorbitar.

Nu există date despre implicarea miocitelor intraorbitare ca şi celule ţintă în oftalmopatia Graves.

Oftalmopatia Graves este caracterizată prin interesarea multiplă a structurilor orbitare. Deşi etiopatogenia rămâne necunoscută, mecanismele care duc la schimbările orbitare şi în ultimă instanţă la simptome sunt cunoscute (vezi tabelul de mai jos).

Mecanisme patogenice şi date anatomice corelate cu trăsăturile clinice ale oftalmopatiei Graves

Trăsături clinice	Mecanisme patogenice	Date anatomice
Proptoza	Creşterea presiunii retrobulbare	Tumefierea musculaturii retrobulbare şi a ţesutului de conexiune
Modificarea de câmp vizual	Compresiune de nerv optic	Tumefierea musculaturii retrobulbare şi a ţesutului de conexiune
Diplopia	Alterarea contracţiei musculaturii extraoculare	Scurtarea şi infiltrarea musculaturii extraoculare
Ulceraţia corneeană	Proptoza mare	Tumefierea musculaturii retrobulbare şi a ţesutului de conexiune şi infiltrarea şi scurtarea m. ridicător al pleoapei
Edem palpebral, Chemosis, Infiltrarea conjunctivei	Staza venoasă	Tumefierea musculaturii retrobulbare şi a ţesutului de conexiune

după Pinchera A, Wiersinga WM

În absenţa unei terapii etiologice, terapia activă a oftalmopatiei Graves ţinteşte să influenţeze aceste mecanisme, să reducă volumul conţinutului orbitar şi să restabilească contractilitatea musculaturii oculare.

Dată fiind natura autoimună şi inflamatorie a oftalmopatiei Graves, terapia pentru controlul acestei boli trebuie să diminue răspunsul imun şi să scadă procesul inflamator.

Ca urmare, terapia imunosupresivă este cu precădere folosită în această boală. Glucocorticoizii (GC), radioterapia sau combinaţia acestora sunt terapiile imunosupresive cele mai frecvent folosite.

Glucocorticoizii

Sunt cel mai frecvent folosiţi, date fiind calităţile lor antiinflamatorii şi imunosupresive. Acestea includ:

1) acţiunea pe funcţiile limfocitelor T şi B;
2) reducerea acumulării neutrofilelor, monocitelor şi macrofagelor în aria inflamată;
3) inhibarea eliberării citokinelor.

În plus, glucocorticoizii au o acţiune specifică în oftalmopatia Graves, de scădere a sintezei şi eliberării de GAG de către fibroblaştii orbitari.

Glucocorticoizii sunt folosiţi în tratamentul oftalmopatiei Graves din 1950 şi sunt administraţi fie local (retrobulbar şi subconjunctival), fie sistemic (cale orală sau intravenoasă).

Corticoterapia orală

Corticoterapia pe cale orală – Prednison, Prednisolon, Metilprednisolon – este folosită în doze mari pentru a obţine un efect imunosupresiv substanţial.

Doza iniţială este de 60-100 mg/zi Prednison sau doze echivalente din alţi steroizi.

Durata terapiei este de mai multe luni (4-6), pentru a reduce intensitatea procesului inflamator şi severitatea manifestărilor oculare.

După întreruperea corticoterapiei, simptomatologia poate să reapară.

Eficienţa corticoterapiei orale se manifestă îndeosebi asupra:

- durerilor retrobulbare
- modificărilor inflamatorii de la nivelul ţesuturilor moi din oftalmopatia Groves (OG)
- neuropatiei optice din OG
- modificărilor recente ale musculaturii oculare.

Acţiunea benefică nu se exercită şi pe proptoză sau pe modificările de musculatură care datează de multă vreme.

Efectul devine vizibil după câteva zile sau chiar săptămâni.

Un răspuns favorabil apare în 60% din cazuri.

Terapia combinată (corticoizi + radioterapie; corticoizi + ciclosporină) este mai eficientă decât corticoterapia singură.

Eficienţa glucocorticoizilor orali este similară cu a radioterapiei orbitare.

Glucocorticoizii i.v.

În ultimii 10 ani a fost introdusă terapia „puls" cu glucocorticoizi i.v. (0,5-1 g). Au fost folosite multiple scheme şi variate modalităţi de administrare.

Protocolul original al lui Nagayama constă în administrarea de 1 g de Metilprednisolon acetat, 3 zile consecutiv. Această doză este repetată la interval de o săptămână. Schema poate fi repetată de 3 până la 7 ori.

Doza cumulativă maximă este de 9-21 g.

În completarea terapiei intravenoase, poate fi administrată corticoterapie orală.

Terapia este bine tolerată.

Are efecte secundare minime asupra glicemiei, hipertensiunii, infecţiilor, eroziunii gastrice.

Cel puţin aparent, are eficienţă mai mare faţă de corticoterapia orală, deşi în literatură nu există studii documentate în sprijinul acestei afirmaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Opţiuni terapeutice imunosupresive în oftalmopatia Graves

Tratament	Doza iniţială	Durata terapiei
Glucocorticoizi		
Prednison oral	60-100 mg/zi	4-6 luni
Metilprednisolon i.v.	0,5-1 g x 3 zile	de 3-7 ori la intervale de 1 săptămână
Metilprednisolon acetat local	10-40 mg	de 10-14 ori la 20-30 zile interval
Ciclosporina	5-10 mg/kg/zi	2-6 luni
Plasmafereză	0,2-1 mg/zi	4-12 şedinţe
Analogi de Octreotid	400-1.000 mg/kg	3 luni
Imunoglobuline i.v.		de 2-5 ori la fiecare 3 săptămâni, timp de 4-5 luni

După Claudio Marcocci, Aldo Pinchera, Mark Prummel, Wilmar Wiersinga – 2000

Rezultatele corticoterapiei în oftalmopatia Graves

Tratament	Autor	An	Ref.	Nr. pacienţi	Responderi %
GC oral					
	Brown	1963	8	19	80%
	Bartalena	1983	9	12	42%
	Kahaly	1986	20	10	60%
	Wiersinga	1988	44	15	64%
	Prummel	1989	12	18	61%
	Prummel	1993	14	28	50%
	Kung	1996	12	10	60%
	Kahaly	1996	11	19	63%
				131	79%
GC i.v.					
	Nagayama	1987	16	5	60%
	Kendall-Taylo	1988	17	11	73%
	Dandona	1989	18	37	86%
	Guy	1989	19	5	100%
	Hiromatsu	1994	20	15	80%
	Tagami	1996	21	27	100%
				100	87%

După Claudio Marcocci, Aldo Pinchera, Mark Prummel, Wilmar Wiersinga - 2000

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Terapia cu metilprednisolon *(pulse therapy)* la bolnavii cu oftalmopatie Graves

STUDIU CLINIC

Dr. Mihaela Simescu, Dr. Horia Ursu,
Dr. Elena Balmeş, Dr. Daniela Alexandrescu,
Dr. Dan Hortopan, Dr. Dumitru Ceamitru
Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon"

Scanned with OKEN Scanner

Studiul efectuat şi-a propus să evalueze eficacitatea terapiei cu metilprednisolon în oftalmopatia Graves moderată şi severă.

În studiu au fost incluşi 21 pacienţi (15 femei şi 6 bărbaţi) cu oftalmopatie Graves internaţi în Secţia de Patologie Tiroidiană pe parcursul a 12 luni consecutive. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 41,6 ani. Durata medie a oftalmopatiei a fost de 17,5 luni. În ceea ce priveşte forma clinică, 15 pacienţi au avut hipertiroidism Graves şi 6 pacienţi cu boală Graves oftalmică cu eutiroidie. Numărul de pacienţi fumători a fost de 15, iar cel al pacienţilor nefumători a fost de 6.

Diagnosticul de oftalmopatie Graves a fost stabilit pe criterii clinice şi pe baza CT orbitare.

Evaluarea cantitativă a severităţii sindromului exoftalmic s-a făcut conform clasificării NO SPECS şi pe baza măsurării fantei palpebrale, evaluării proptozei, a modificărilor musculaturii extraoculare, a modificărilor corneene, a acuităţii vizuale, completate cu examenul CT orbitar. Activitatea bolii a fost stabilită confom Scorului de Activitate Clinică (Mourits).

Toţi pacienţii au fost eutiroidieni pe durata studiului. Pacienţii hipertiroidieni au fost trataţi cu antitiroidiene de sinteză (Thyrozol) sau cu terapie combinată (Thyrozol+LT4). Pacienţii au fost urmăriţi lunar, clinic şi prin dozări de T4, T3.

A fost exclusă existenţa gastritei, a ulcerului gastric şi/sau duodenal, prin control prealabil (esogastroduodenoscopie).

Tratament

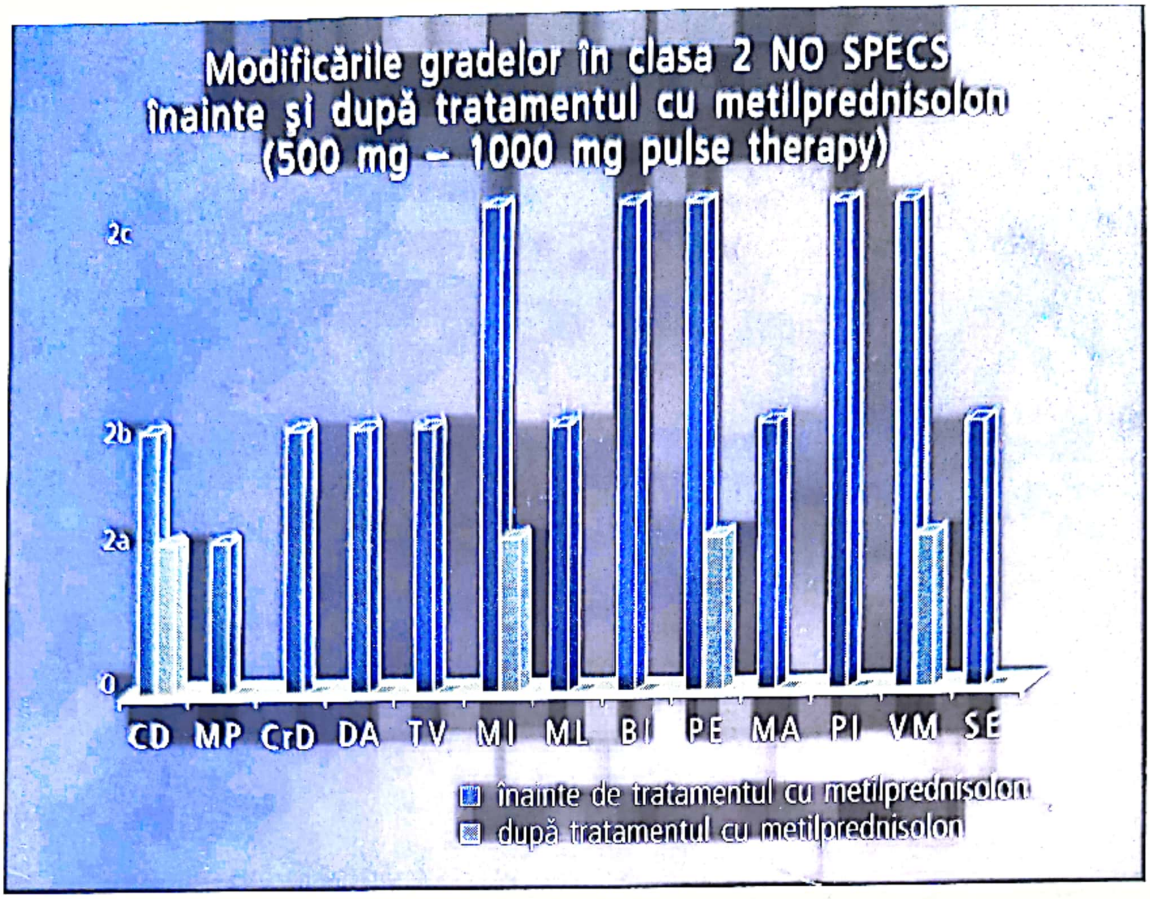
Pacienţilor internaţi în spital li s-a administrat metilprednisolon 500-1000 mg în soluţie perfuzată timp de 1 oră, 3 zile consecutiv, ulterior o pauză de 4-7 zile, în care pacienţii au fost sub observaţie; aceste cure au fost repetate de 2-3 ori.

Doza totală cumulată a fost între 9 şi 21 g, în funcţie de severitatea oftalmopatiei.

La externare au continuat terapia cu Medrol pe cale orală, începând cu 32 mg timp de 2 săptămâni, apoi cu doze scăzute progresiv.

Aprecierea eficacităţii tratamentului

Toţi pacienţii au fost examinaţi de acelaşi endocrinolog şi de acelaşi oftalmolog înainte de începerea tratamentului şi la intervale de câte 2 săptămâni în timpul studiului. Rezultatele terapeutice au fost apreciate prin modificările în categoria NO SPECS sau ale scorului „CAS".



Definirea succesului în tratamentul oftalmopatiei Graves

Succes = o scădere (comparativ cu valorile iniţiale) a clasei NO SPECS sau, dacă aceasta nu se produce, o descreştere a gradului în cadrul unei clase.

Eşec = o creştere (comparativ cu valorile iniţiale) a clasei NO SPECS sau, dacă aceasta nu se produce, o creştere în gradul aceleiaşi clase sau absenţa modificărilor clasei sau gradului NO SPECS.

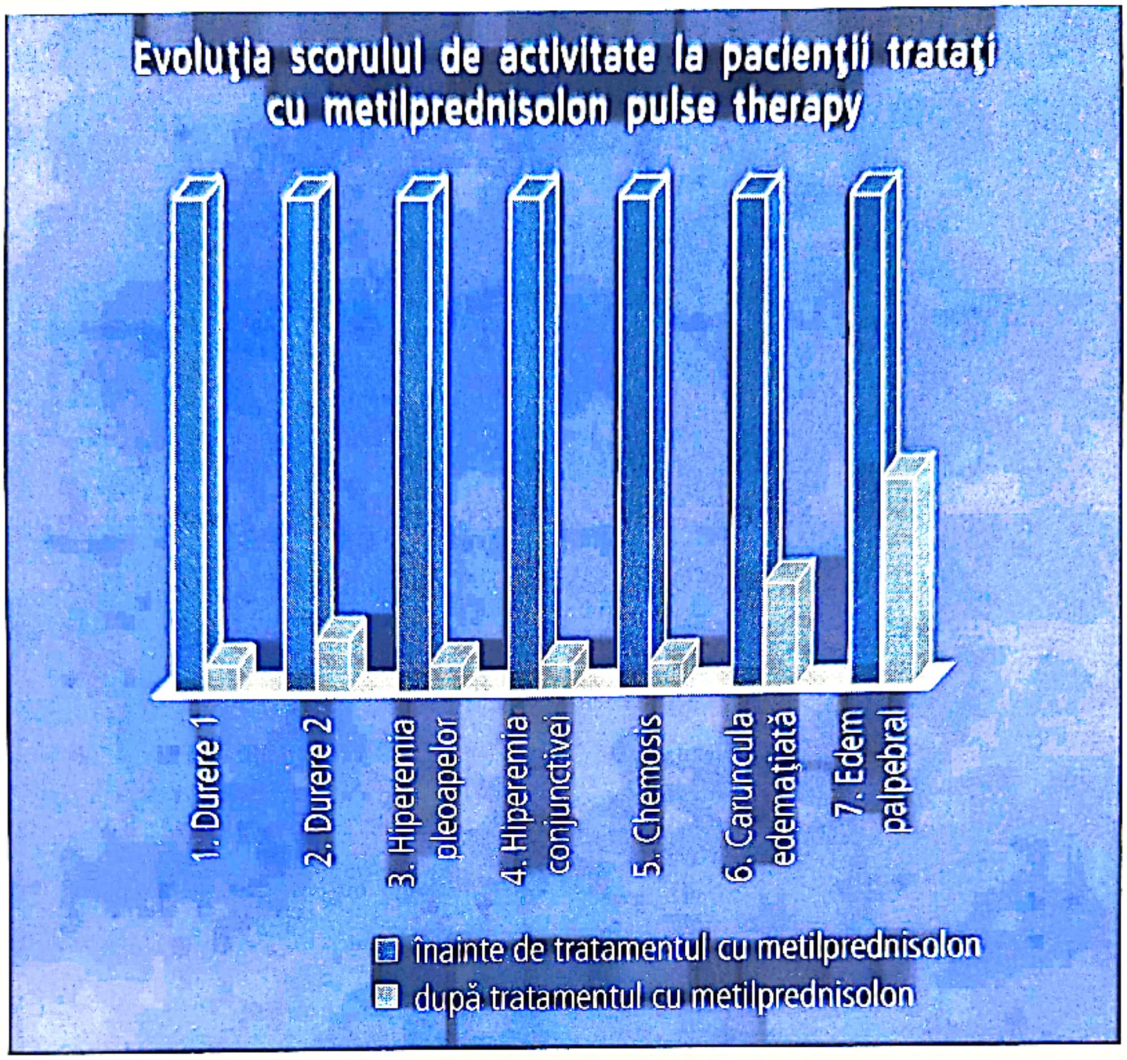
Rezultate

La 76,2% din pacienţii studiaţi, sindromul exoftalmic s-a ameliorat semnificativ sub metilprednisolon pulse therapy.

Acest tratament s-a dovedit a avea o eficienţă crescută asupra hiperemiei conjunctivale, chemosisului şi a edemelor palpebrale.

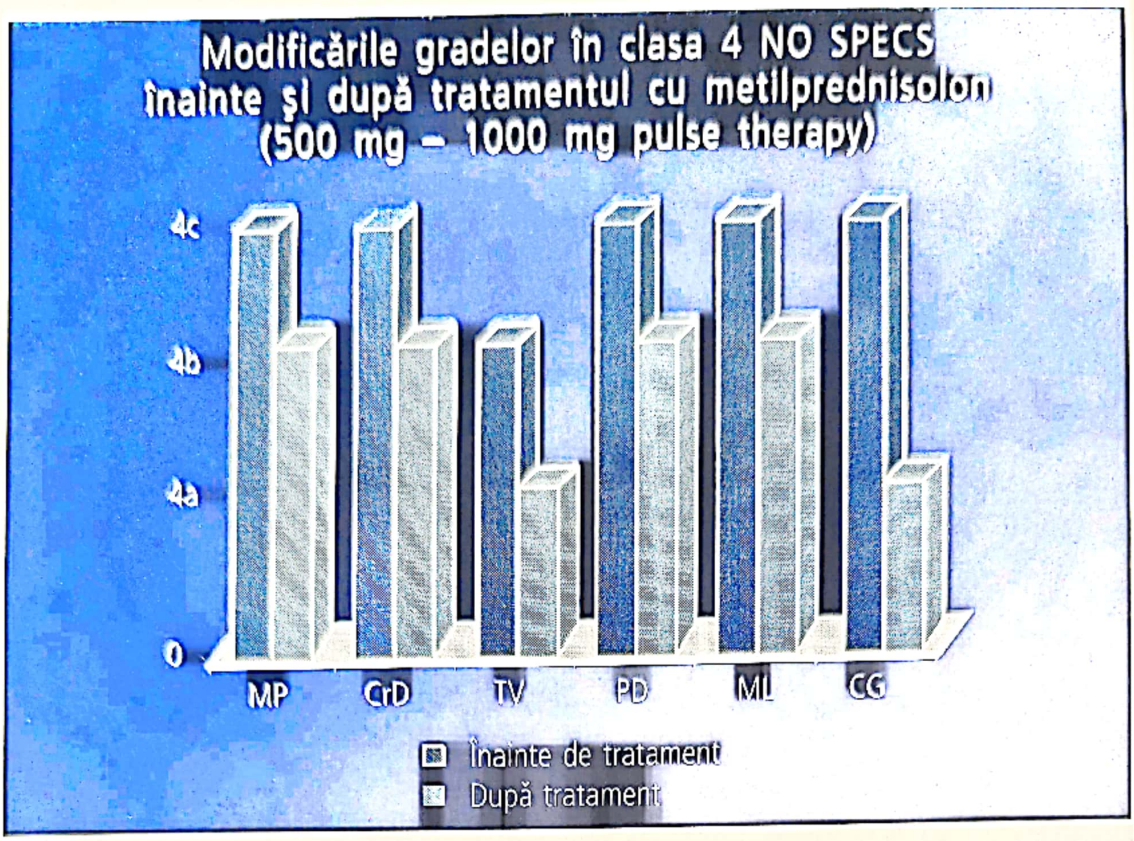
Durerea retrobulbară (1 - vezi figura) s-a ameliorat la toţi pacienţii. Durerea la mişcarea globilor oculari (2 - vezi figura) s-a ameliorat parţial. Ca urmare a acestor efecte, scorul de activitate a bolii a scăzut cu 2-5 puncte la toţi pacienţii.

Scanned with OKEN Scanner

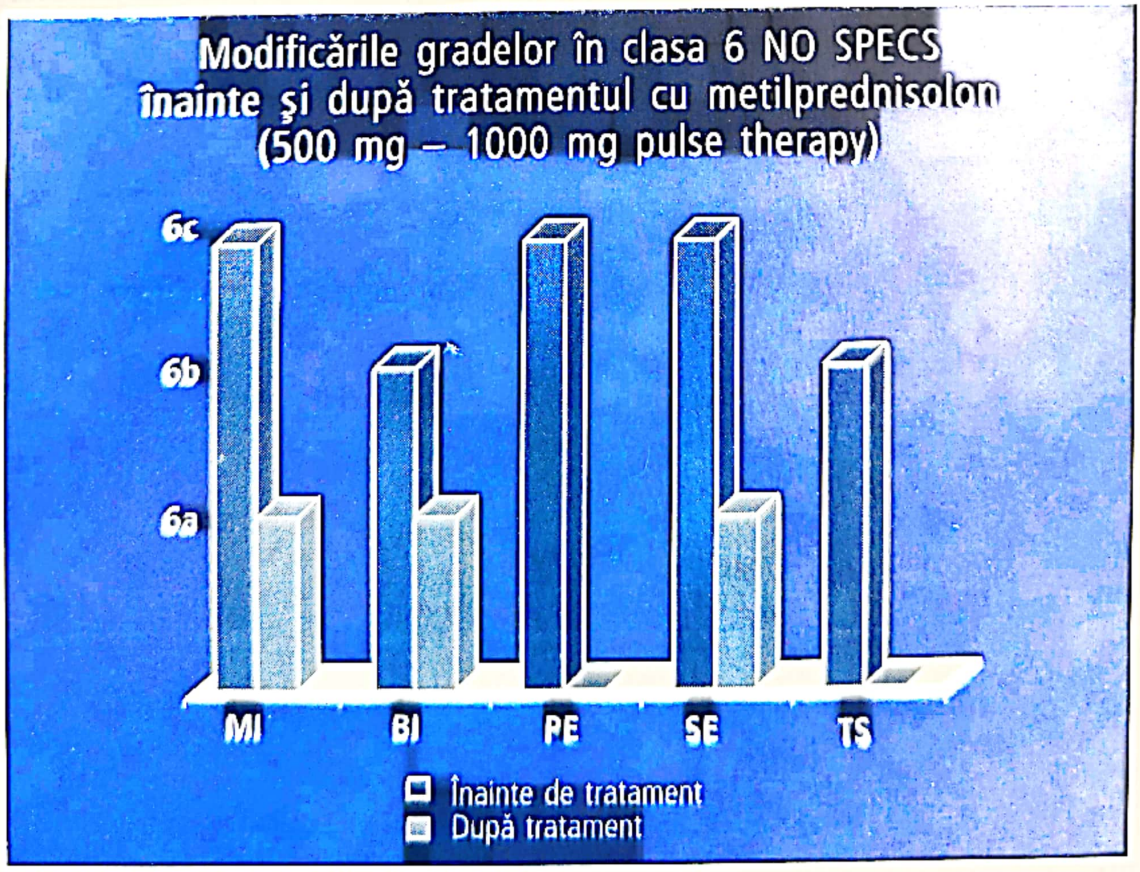


Efectele metilprednisolonului pe protruzie au fost minime, iar la pacienţii cu o importantă implicare a musculaturii oculare (4b-4c) (diplopie cu sau fără oftalmoplegie), s-a constatat o ameliorare a motilităţii musculare cu trecerea la grade mai mici (4a sau 4b), dar fără dispariţia ei.

Scanned with OKEN Scanner



Metilprednisolon în pulse therapy a fost foarte eficient în oftalmopatia Graves severă cu scăderea acuităţii vizuale. Din cei 5 pacienţi cu modificări de acuitate vizuală, 2 au revenit la o acuitate vizuală normală, iar ceilalţi 3 au prezentat o ameliorare între 1 şi 2 grade în clasa NOSPECS.



Scanned with OKEN Scanner

Metilprednisolon în pulse therapy a fost bine tolerat; efectele secundare la pacienţii trataţi au fost minime, unii subiecţi prezentând palpitaţii şi insomnii.

Discuţii şi concluzii

Terapia intravenoasă cu metilprednisolon pare să aibă o eficienţă superioară corticoterapiei orale, dar nu am efectuat un studiu comparativ în acest sens. Efectele secundare ale metilprednisolonului sunt mai mici decât cele ale corticoterapiei orale: aspectul cushingoid este mai puţin frecvent, nu am avut cazuri de ulcer peptic, de creşteri tensionale severe, de depresie.

Este de remarcat efectul metilprednisolonului în pulse therapy asupra scorului de activitate, acesta înregistrând o scădere cu 2-5 puncte la toţi pacienţii trataţi.

Tratamentul s-a dovedit eficient în cazurile de sindrom exoftalmic sever cu reducerea acuităţii vizuale.

Protruzia a prezentat o ameliorare minoră.

Diplopia a fost doar parţial corectată.

Este necesară extinderea studiului şi crearea unui lot comparativ tratat cu glucocorticoizi oral.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2:235-236.
2. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest FT. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR* 1986; 7:651-656.
3. Garber MI. Methylprednisolone in the treatment of exophthalmy. *Lancet* 1966; 1:958.
4. Gorman CA – The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8:539-543.
5. Hiromatsu Y, Tanaka K, Sato M, et al – Intravenous methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine J* 1993; 40:63.
6. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987; 27:33.
7. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornnneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47:9-14.
8. Nagayama Y, Izumi M, Kiriyama T, et al. – Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1987; 116:513.
9. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM – Randomised double mind trial of Prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy – *Ophthalmologica* 1998; 197:75.
10. Simescu M, Ursu H, Balmeş E, Alexandrescu D, Hortopan D, Ceamitru D – Terapia cu Metilprednisolon (pulse-therapy) la bolnavii cu oftalmopatie Graves – Al 8-lea Congres al Societăţii Române de Endocrinologie, Iaşi, 27-30.IX.2000.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

HEMATOLOGIE

COORDONATORI:
Prof. Dr. HORTENSIA IONIŢĂ
Prof. Dr. LJUBOMIR PETROV

Corticoterapia în bolile hematologice maligne

Prof. Dr. Hortensia Ioniţă
Clinica de Hematologie
Spitalul Clinic Municipal, Timişoara

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Terapia cortizonică este larg utilizată în tratamentul afecţiunilor hematologice, atât maligne cât şi nemaligne. Acest capitol îşi propune să lămurească pe scurt modul de acţiune al corticosteroizilor în hematologie, care sunt afecţiunile în care se foloseşte această terapie, arta conducerii tratamentului cortizonic în afecţiunile hematologice, precum şi riscurile sau contraindicaţiile acestor medicamente utilizate în tratamentul bolnavilor cu boli hematologice.

Terapia cortizonică este folosită în afecţiunile oncohematologice pentru acţiunea antitumorală, prin citoliză, mai ales la nivelul celulelor de origine limfocitară, în bolile limfoproliferative acute sau cronice. De asemenea, terapia cortizonică este folosită şi în afecţiuni hematologice benigne, cu patogenie imună, pentru efectele imunosupresor şi imunomodulator, în afecţiuni cum ar fi anemia hemolitică imună sau trombocitopenia imună.

Corticoterapia ultimelor decenii şi-a extins utilizarea în oncohematologie, prin efectul de supresie prin mecanism central a efectelor emetice ale drogurilor citostatice.

Există multe situaţii clinice în hematologie, ca şi în multe alte specialităţi medicale, în care apare necesitatea unei decizii privind administrarea hormonilor glucocorticoizi.

În general, în afecţiunile hematologice principiile de tratament pot fi conturate doar în linii mari, deoarece diferite afecţiuni, diferite preparate cortizonice şi chiar diferiţi pacienţi pot contribui la modificarea terapiei.

Analogii sintetici ai cortizonului au amplificate proprietăţile antiinflamatorii şi diminuate pe cele mineralocorticoide. Aceste calităţi contribuie la alegerea celui mai bun preparat pentru o anumită afecţiune şi pentru un anumit bolnav.

Corticoterapia este un domeniu în care progresele se fac cu o rapiditate deosebită, încât doar viitorul va confirma sau infirma punctele de vedere ale autorilor, consolidate de cercetările actuale şi de experienţa personală.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOSTEROIZII – PRINCIPII ŞI REGULI DE UTILIZARE

Prima utilizare terapeutică a glucocorticoizilor – 1949

Baze farmacologice

- Corticoizii sunt derivaţii sintetici ai cortizolului, principalul hormon glucocorticoid secretat de suprarenale.
- Au la bază nucleul steranic (steroidian), manipulările suferite de moleculă urmărind creşterea acţiunii antiinflamatorii şi scăderea efectului mineralocorticoid.
- Corticoizii disponibili se diferenţiază prin:
  - nivelul acţiunii antiinflamatorii
  - putere mineralocorticoidă
  - durată de acţiune

Grupările adiacente adăugate cortizolului au determinat apariţia unor analogi sintetici, cu următoarele modificări faţă de cortizol:

Prednisolonul	– are activitate antiinflamatorie de 4 ori mai mare
Metilprednisolonul	– gruparea metil adăugată la prednisolon amplifică şi mai mult acţiunea antiinflamatoare
Dexametazona	– activitate antiinflamatorie crescută şi diminuarea efectului de retenţie hidrosalină
Fludrocortizonul	– activitate marcată mineralocorticoidă
Triamcinolona	– lipsită de efect mineralocorticoid
Prednisonul	– proprietăţi la fel ca şi prednisolonul
Betametazona	– proprietăţi asemănătoare cu ale dexametazonei.

FARMACOCINETICA

- Bine absorbiţi pe cale digestivă, corticoizii au o biodisponibilitate de aproximativ 90%.
- Sunt bine absorbiţi prin conjunctive, piele, sinovială, pot fi injectaţi i.m. sub forma esterilor hidrosolubili.
- Se leagă reversibil în organism de o proteină specifică, *transcortina*, o GP de afinitate mare. La doze mari, când aceasta este complet saturată, se leagă şi de albumine, cu afinitate mare şi prin legături strânse.
- Forma liberă este cea activă, depinzând de echilibrul proteic plasmatic.
- Metabolismul lor, esenţial hepatic, constă în formarea hidroderivaţilor şi produşilor conjugaţi inactivi, excretaţi prin bilă şi urină.
- Ca şi pentru cortizol, numai formele 11-hidroxilate sunt active.
- Perturbările metabolice hepatice pot interveni în cinetica lor.
- Producţia fiziologică de cortizol este de 10-12 mg/zi/mp, discontinuă, pulsatilă, cu peak de secreţie dimineaţa şi diminuare noaptea.

Scanned with OKEN Scanner

Biodisponibilitatea pe cale orală de aproximativ 90% este un element important, deoarece aceasta este principala cale de administrare în majoritatea afecţiunilor, mai ales în cele hematologice.

Metabolismul cortizolului, esenţial hepatic, este important la bolnavii hematologici care prezintă afectări ale funcţiei hepatice. La bolnavii cu albuminemie scăzută există o cantitate sporită de cortizol liber plasmatic, cu activitate biologică crescută şi cu potenţial toxic crescut.

Grupările adiacente ale produşilor sintetici îngreunează metabolizarea lor, prelungind astfel durata de acţiune.

Prednisonul necesită metabolizare hepatică cu transformare în prednisolon; prin urmare, la bolnavii cu hemopatii maligne este preferabilă administrarea de prednisolon care nu solicită hepatocitul decât pentru inactivare.

Interacţiuni medicamentoase

- scăderea eficacităţii asociată inductorilor enzimatici hepatici (barbiturice, fenitoină, rifampicină)
- modificarea nivelului de legare de transcortină de către alţi steroizi (estroprogestative, sarcină)
- inhibiţia metabolizării corticoizilor (ciclosporina)
- modificarea concentraţiei serice (vitamina D, hipoglicemiante, digitalina, salicilaţi)

Calea de administrare modifică cinetica.

Corticoizii şi sarcina

Nu s-au demonstrat reacţii adverse fetale după tratamente administrate mamelor; este certă accentuarea vergeturilor la gravidele supuse corticoterapiei.

Efecte terapeutice

- esenţial antiinflamatoare
- imunosupresoare
- antialergice
- uşor antalgice şi antipiretice

Când se stabileşte indicaţia de corticoterapie în hemopatiile maligne, trebuie să se ţină cont şi de posibilele interacţiuni medicamentoase.

O atenţie deosebită trebuie acordată asocierii de preparate antiacide (numai în cantităţi mari diminuă absorbţia corticoizilor), acid salicilic, ciclofosfamidă, ciclosporină (încetinesc clearance-ul), rifampicină (stimulează metabolizarea corticoizilor).

De asemenea, administrarea concomitentă a corticoizilor şi a contraceptivelor orale necesită scăderea dozelor de corticoizi.

În hemopatiile maligne corticoterapia este folosită, pe lângă efectul citotoxic, şi pentru efectele antiinflamatoare, imunosupresoare, antialergice şi uşor antalgice şi antipiretice.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul celular

Forma 11 hidroxilată formează, după penetrarea în celulă, un complex cu un receptor intracitoplasmatic specific. Acest complex migrează la nivelul nucleului, se fixează de secvenţa specifică a ADN-ului şi induce transcripţia de ARN.

În funcţie de contextul cromozomial şi factorii de reglare, acţiunea este una de inhibare sau stimulare genetică, cu sinteză de proteine biologic active, responsabile de efect.

Anumite acţiuni rapide sunt rezultatul modificărilor de structură şi permeabilitate membranară.

Efecte metabolice

În afara unui efect moderat mineralocorticoid, efectele metabolice sunt apropiate de ale *cortizolului*.

Rezultatul acţiunii lor celulare este *efectul hiperglicemiant* cu stimulare a gluconeogenezei şi antagonizare periferică a insulinei, *catabolism proteic, retenţie sodată, pierderea* K^+ şi *interferenţa cu vitamina D* în metabolismul fosfocalcic.

La nivel hipofizar, intervin în *reglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene (SR)*, ca şi cortizolul.

Organizarea nictemerală a acestei axe, legată de variaţiile de sensibilitate la efectul frenator al centrilor hipotalomo-hipofizari, merită a fi respectată.

Efecte antiinflamatoare, antialergice şi imunosupresive

Se admite, clasic, că *efectul antiinflamator* este legat în parte de efectul de inhibiţie a fosfolipazei A2 prin lipocortină, o proteină indusă de corticoizi.

Ei interferă cu metabolismul prostaglandinelor şi leucotrienelor implicate în inflamaţie. Au acţiune inhibitorie COX 2. Efectul *antialergic* rezidă din inhibarea degranulării bazofilelor şi mastocitelor, chiar dacă acestea sunt activate.

Efectul *imunosupresor* este complex (intervenţie în recunoaşterea antigenică, modificări ale răspunsului limfocitar, inhibarea citokinelor, modificări ale funcţiei fagocitare şi chemotactismului).

Acţiunea imunosupresivă este strâns legată de doza şi durata tratamentului.

Din punct de vedere al intensităţii efectelor antiinflamator şi glucoreglator (care nu pot fi separate), glucocorticoizii se împart în trei categorii:

- cu acţiuni slabe – hidrocortizonul şi cortizonul;
- cu acţiune medie – prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon;
- cu acţiune intensă – dexametazonă, betametazonă.

Scanned with OKEN Scanner

Experienţa ultimilor 30 de ani a demonstrat existenţa unor factori majori care influenţează frecvenţa şi severitatea efectelor indezirabile şi adverse:

- alegerea tipului de preparat
- doza
- durata tratamentului
- frecvenţa administrării corticoizilor.

EFECTE INDEZIRABILE

Sunt legate de supradozaj şi de frenarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian şi deci de o insuficienţă hormonală.

Efecte de supradozaj

Apar când posologia depăşeşte echivalentul secreţiei zilnice de cortizol, aproximativ 7,5 mg/zi în echivalent prednison.

Sunt dependente de doză, după tratamente lungi, realizând in extremis un sindrom Cushing cu suprarenale atrofice, asociat cu grade variabile ale manifestărilor clinice ale acestui sindrom.

Probleme digestive

- Cazuri rare de pancreatită sau perforaţie colică
- Efect ulcerogen; corticoizii sunt susceptibili a atenua semnele perforaţiei digestive, a întârzia diagnosticul şi de a adăuga la şocul hemoragic o participare a SR. În aceste condiţii se cere prudenţă, însă nu şi prescrierea sistematică a preparatelor antiulceroase, ce nu se justifică.

Probleme neuropshice

Sunt legate de acţiunile neuronale ale corticoizilor: euforie, bulimie, manie, delir, pseudocomiţialitate, depresie, confuzie. Survenind frecvent pe teren predispozant, incită la prudenţă.

Probleme infecţioase

- redeşteptarea unei infecţii latente sau evoluţia rapidă a unei infecţii intercurente, risc piogen, tuberculos, micotic, viral sau parazitar.
- agravare posibilă a varicelei, herpesului, rujeolei sub corticoterapie şi creşterea incidenţei candidozei digestive.

Nu se indică oprirea brutală a terapiei în aceste cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Probleme cutanate

Legate de tulburări metabolice asociate cu adipozitate facio-tronculară, atrofie, purpură senilă, echimoze, cicatrizare lentă, hipertricoză. Sunt dificil de prevenit, mai ales în terapia de lungă durată.

Probleme locomotorii

Rezultă din acţiunea metabolică la nivel muscular şi osos.

Poate apărea o veritabilă miopatie cortizonică predominant fizomelică, adesea pronunţată, ce duce la impotenţă funcţională. Apare frecvent la vârstnici şi este prevenită de kineziterapie.

Problemele osoase sunt reprezentate de osteoporoză, întârziere în creştere, osteonecroză aseptică.

Întârzierea în creştere apare rapid la copii după utilizarea unor doze peste 7-8 mg/zi şi aproximativ în PDN, fiind reversibilă cât timp cartilajele de creştere nu sunt sudate.

Osteonecroza aseptică e rară, apare în special la diabetici, obezi şi dislipidemici.

Probleme oculare

Reprezentate de cataractă posterioară, galucom (rar.) Creşte riscul infecţiilor locale.

Probleme endocrine

Tulburări de ciclu menstrual şi ale funcţiei sexuale.

Probleme biologice

- Retenţie sodată cu edeme, HTA.
- Hipokaliemie ce trebuie corectată.
- Hiperglicemie ce demască un diabet zaharat latent sau decompensarea diabetului zaharat cunoscut.
- Creşterea creatininei, ureei în IRC.
- Leucocitoză prin demarginarea celulară şi în afara contextului infecţios, eozinopenie, hipercoagulare.

Aceste probleme biologice sunt foarte numeroase şi trebuie să ţinem cont de ele înainte de instituirea şi monitorizarea unei corticoterapii pentru bolnavii cu hemopatii.

Efecte particulare ale diferitelor tipuri de administrare:

- administrarea topică oculară produce ulcere corneene şi reducerea funcţiei vizuale.
- injectarea intradermică poate produce hiperpigmentare locală.

Aceste modalităţi sunt mai puţin folosite în hematologie.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTUL DE SEVRAJ

Legat de frenarea axului hipotalamo-hipofizar, apare la diminuarea sau oprirea tratamentului prelungit cu doze de aproximativ 7-8 mg prednison/zi sau dacă nu se respectă ritmul nictemeral. Se exprimă sub forma insuficienţei SR, fenomenului de rebound şi a sindromului de sevraj.

Insuficienţa suprarenaliană

Frecvent mascată în timpul tratamentului, apare la oprirea bruscă, cu ocazia unui stres traumatic sau chirurgical sau a unei afecţiuni intercurente (infecţie).

Se previne prin reducerea treptată a dozelor sau suplimentarea cu hidrocortizon în caz de stress (2 – 4 x nivelul secreţiei, câteva zile).

Fenomenul de rebound

Evoluţia bolii de bază în cazul scăderii/opririi corticoterapiei.

Sindromul de sevraj

Astenie la oprirea corticoterapiei, corespunde unui status de dependenţă psihică la acţiunea corticoizilor asupra SNC. Se atenuează la reluarea tratamentului.

Simptomatologia sevrajului cortizonic

Sevrajul cortizonic este întâlnit frecvent la pacienţii cu boli hematologice şi se manifestă prin:

- stări depresive;
- alterarea stării generale;
- greaţă;
- anorexie;
- cefalee/astenie fizică;
- hipertensiune ortostatică;
- vertij;
- hipoglicemie.

Impune reducerea treptată a dozelor, folosirea corticoizilor pe o perioadă mai scurtă sau reluarea terapiei la apariţia fenomenelor de sevraj.

Scanned with OKEN Scanner

REGULI DE UTILIZARE ŞI POSOLOGIE A CORTICOTERAPIEI

Atacul cortizonic

– Constă în administrarea unei perfuzii lente (3 ore) sub supraveghere ECG, a ionogramei, glicemiei, a 250 mg – 1 g metilprednisolon (Solu-Medrol)/zi, 1-3 zile)

– Doze peste 1 mg/kg/zi, durată scurtă (sub 5 zile).

Este indicat în pusee grave ale bolilor sistemice (boala lupică, boala Wegener, boala Behçet, poliartrita reumatoidă, scleroza în plăci, glomerulopatii, policondrita atrofiantă), rejetul grefei de organ.

Corticoterapia i.v. în doze forte, peste 1 g/zi, e indicată în situaţii de urgenţă (accidente alergice, rău astmatic, edem cerebral, epiglotită şi laringită subglotică).

Hidrocortizonul şi cortizonul i.v. sunt rezervate în principal tratamentului ISR acute.

Corticoterapia în cure scurte

Sub 15 zile cu doze matinale rapid descrescânde, începând cu 1mg/kg/zi, cu scădere în palier la 2-3 zile .

Este eficace în nevralgii comune hiperalgice, alergii, inflamaţii acute. Este periculoasă în patologia infecţioasă.

Se poate utiliza şi la pacienţii cu limfoame maligne, leucemii limfatice cronice etc.

Corticoterapia de atac folosind doze mari pe perioade scurte de timp poate fi utilizată şi în purpura trombocitopenică imună sau în formele severe de anemie hemolitică imună.

Clinicianul trebuie să urmărească efectele secundare care pot să apară în aceste condiţii:

- hiperglicemie
- dezechilibre hidroelectrolitice
- HTA
- hemoragie digestivă superioară
- pancreatite
- hipocoagulare
- agravarea unei afecţiuni psihice.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia de lungă durată

Expune la cele mai multe efecte secundare. Pentru a fi bine tolerată se indică produse cu acţiune scurtă (Medrol) în doze de maxim 0,1 mg/kg/zi, în administrare orală, dimineaţa.

Înainte de tratament se evaluează:

- greutate, talie, TA, antecedente cu risc, număr de trombocite, kaliemie, creatinină, glicemie, calcemie, IDR tuberculinică, Rg. pulmonară, EKG, densitometrie osoasă şi profil lipidic.

Diabetul şi HTA nu reprezintă o contraindicaţie.

Doza se ajustează în timpul tratamentului. Supravegherea toleranţei se controlează prin greutate, TA şi paraclinic: potasiu, glicemie, creatinină, în primele luni.

Afecţiunile intercurente se vor trata corect, măsurile igieno-dietetice nefiind totdeauna necesare.

Interacţiuni medicamentoase cu: antiinflamatoare nesteroidiene, antihipertensive, diuretice hipokaliemiante, anticoagulante.

Terapia prelungită nu se opreşte brusc, ci după evaluarea funcţiei SR.

Corticoterapia de lungă durată este mai puţin folosită la bolnavii cu hemopatii maligne, purpură trombocitopenică sau anemii hemolitice, pentru că expune organismul la multiple efecte secundare ca: hipercoagulabilitate, pancreatite, tulburări psihice, miopatii, ulcere gastroduodenale.

Concomitent apar efecte asupra rezistenţei tisulare:

- întârzierea cicatrizării
- creşterea susceptibilităţii la infecţii
- inhibiţia funcţiilor leucocitelor
- atrofia ţesutului subcutanat şi semne de „hipercorticism"
- facies de „lună plină"
- hirsutism
- acnee
- vergeturi etc.

Actual, şi în afecţunile hematologice se indică terapia alternativă cu preparate cortizonice. Se foloseşte mai ales în purpurele trombocitopenice, anemiile hemolitice imune care recad după sistarea corticoterapiei şi la care splenectomia este contraindicată. Această terapie scade riscurile inhibiţiei axului corticoid şi permite menţinerea beneficiilor obţinute printr-o doză zilnică.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOIZII ÎN BOLILE DE SÂNGE

Consideraţii generale

Glucocorticoizii sunt larg întrebuinţaţi în tratamentul afecţiunilor hematologice maligne atât în scop direct antineoplazic cât şi cu rol antiinflamator şi imunosupresiv.

Până în ultimul deceniu, corticoizii au fost aplicaţi ca monoterapie de fond, experienţa ulterioară permiţând stabilirea tipurilor de celule neoplazice sensibile la corticoterapie.

Este cert demonstrată actual superioritatea schemelor terapeutice combinate care includ şi corticoterapia.

Corticoizii au avantajul difuzibilităţii în LCR, fiind utili în atingerile meningeale, nu deprimă măduva hematogenă, au acţiune limfocitocitolitică, direct proporţională cu puterea glucocorticoida a preparatului respectiv.

Ca etalon cantitativ de referinţă se preferă exprimarea în miligrame de prednison (prednisolon), posologia altor preparate putând fi stabilită potrivit tabelului de echivalenţă.

Administrarea intravenoasă a unui gram de prednisolon este urmată la patru ore de scăderea cu 74% a limfocitelor periferice, iar administrarea la copil a unei prize zilnice de 1-2,5 mg/kilocorp prednison determină după 7 zile o reducere a umbrei timusului cu până la 44% (Coffey şi Silber).

Celulele leucemice sunt mai sensibile la acţiunea glucocorticoizilor decât limfocitele normale.

Heterogenitatea populaţiei limfocitare a unui individ explică diferenţele mari de sensibilitate a diferitelor celule.

Acţiunea litică a corticoizilor asupra celulelor seriei limfatice este indiferentă faţă de starea proliferativă a celulei.

Corticoizii sunt nespecifici sub acest aspect, spre deosebire de alţi agenţi antineoplazici.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCEMIILE ACUTE

Leucemia acută limfoblastică beneficiază de multe ori spectacular de tratamentul cu glucocorticoizi, obţinându-se remisiuni complete în 45-70% din cazuri.

Reluarea corticoterapiei în momentul apariţiei reşutei nu mai este însă eficientă decât în 25-45% din cazuri, care la rândul lor vor deveni rezistente la recidivele ulterioare.

În condiţiile monoterapiei, remisiunea se instalează în numai 1-3 săptămâni în cazul corticoizilor, faţă de antimetaboliţi care reclamă o perioadă de 3-8 săptămâni. Deşi sunt foarte buni inductori ai remisiunii, corticoizii sunt mai puţin eficienţi în prevenirea reşutelor. Atât rapiditatea acţiunii cât şi lipsa lor de toxicitate asupra celulelor normale din măduvă, determină ca terapia cortizonică să aibă un caracter de urgenţă în cazurile foarte grave, asigurând supravieţuirea şi redresarea hematologică parţială, fapt care permite introducerea citostaticelor.

În aceste cazuri terapia începe cu 2-4 mg/kilocorp prednison, trecerea la terapia combinată fiind de regulă posibilă după prima săptămână, când sindromul hemoragipar s-a remis, iar starea generală este net ameliorată.

Utilizarea corticosteroizilor în terapia onco-hematologică se bazează pe anumite efecte demonstrate ale acestora:

- acţiune antitumorală prin citoliză, în special la nivelul celulelor de origine limfocitară care prezintă receptori specifici pentru glucocorticoizi pe suprafaţă;
- efect imunosupresor, prin acţiune antiproliferativă asupra limfocitelor;
- acţiune antiemetică.

Remisiunea clinică şi hematologică completă, inclusiv normalizarea tabloului medular, se instalează în general după 4-6 săptămâni.

Lipsa de răspuns la corticoterapie ţine de absenţa de pe suprafaţa celulelor neoplazice a receptorilor specifici pentru glucocorticoizi, anomalie care fereşte aceste celule maligne de liza hormonală.

În ultimii 10-15 ani terapia monomedicamentoasă a cedat locul aplicării simultane a mai multor agenţi care-şi sumează acţiunile antileucemice, dar nu şi pe cele toxice.

Studii sistematice şi controlate au arătat că în acest mod procentul şi calitatea remisiunilor obţinute sunt evident îmbunătăţite. Graţie efectului mieloprotector al corticoizilor, prezenţa lor în schemele de terapie combinată este cvasiobligatorie.

La adult, unde leucemiile acute mieloblastice sunt mai numeroase, răspunsul la tratament este mult mai slab, iar prognosticul mai sever.

Atât la copil cât şi la adult, capacitatea corticoizilor singuri de a induce remisiunea într-o leucemie mielomonocitară nu depăşeşte 15-20%.

În cazul utilizării monoterapiei cortizonice în leucemiile acute nelimfocitare, procentul remisiunilor este foarte mic.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCEMIILE CRONICE LIMFOCITARE

Având în vedere durata lungă şi evoluţia relativ benignă a acestui tip de leucemie, corticoizii (ca şi medicamentele citostatice mai agresive) trebuie rezervaţi doar anumitor situaţii speciale.

Astfel, se recurge la corticoterapie în scopul reducerii volumului unor mase ganglionare care dau fenomene compresive locale.

Corticoizii sunt eficienţi în combaterea anemiilor de tip hemolitic sau a trombocitopeniilor, care complică uneori boala.

Ei reprezintă, de asemenea, o alternativă în tratamentul acutizărilor bolii şi al fazelor foarte avansate.

Dozele aplicate în leucemiile limfocitare cronice sunt mai reduse, tratamentul fiind început cu 30-40 mg prednison/zi, urmând a fi reduse progresiv, pe măsura obţinerii rezultatelor urmărite. Corticoterapia prelungită accentuează predispoziţia naturală a acestor bolnavi spre infecţii prin deficit imunitar, astfel încât administrarea îndelungată a corticoizilor trebuie evitată.

Administrarea de metilprednisolon în doze mari, ca agent unic, pe o durată de 5 zile, determină o proporţie de aproximativ 60% remisiuni. Adminstrarea înainte de tratamentul citostatic scade numărul de celule leucemice şi creşte eficienţa chimioterapiei.

LIMFOAMELE MALIGNE (BH, LNH)

Superioritatea chimioterapiei combinate faţă de aplicarea succesivă a diferiţilor agenţi pe măsură ce aceştia îşi epuizează acţiunea este la ora actuală demonstrată în boala Hodgkin, ca şi în alte limfoame maligne.

Atacul simultan al unor agenţi cu punct de impact diferit sporeşte vulnerabilitatea celulei neoplazice şi accelerează procesul de reducere a masei tumorale (Sartorelli).

După Ultmann şi Nixon, prin monoterapie se obţin remisiuni complete sau parţiale cu următoarea frecvenţă:

Corticoizi	66%
Agenţi alkilanţi	60-70%
Alcaloizi de vinca	60%
Procarbazina	75%
BCNU	55%

În această statistică, majoritatea remisiunilor obţinute au fost incomplete iar durata menţinerii lor nu a depăşit în general trei luni.

Tratamentul de bază este reprezentat de radioterapie şi citostatice, mijloace mult mai eficiente, putând combate o parte din efectele adverse ale acestei terapii agresive.

Scanned with OKEN Scanner

Unele efecte ale corticoterapiei (creşterea apetitului, scăderea febrei şi durerii) pot explica administrarea lor în limfoamele maligne.

În toate cazurile de limfoame maligne glucocorticoizii sunt utili în combaterea depresiei medulare excesive, provocată uneori de medicaţia citostatică.

În general, înainte de administrarea oricărui regim de chimioterapie care include şi preparate cortizonice, este necesară efectuarea unui examen fizic complet, inclusiv a unei anamneze minuţioase, completată cu date de laborator şi explorări funcţionale care să permită efectuarea chimioterapiei şi să evite instalarea unor efecte secundare grave şi complexe.

Este importantă aprecierea stării psihice şi psihosociale precum şi cunoaşterea de către pacient şi de aparţinători a protocoalelor terapeutice şi efectelor adverse ale terapiei.

Prezentăm câteva din schemele clasice de chimioterapie (incluzând şi derivaţi cortizonici) folosite în limfoamele maligne, în curele de inducţie, în recidive sau recăderi.

Boala Hodgkin stadiile IIIB + IV
stadiile IIB – IIIA (FR)

COPP:			
Endoxan	650 mg/m^2	1.000 ml NaCl	ziua 1 + 8
Vincristin	2 mg (abs.)	i.v. Bypass	ziua 1 + 8
Procarbazin	100 mg/m^2/d	p.o.	ziua 1 - 14
Prednison	40 mg/m^2/d	p.o.	ziua 2 - 14
Uromitexan	300 mg/m^2/d	h 0,4 (8)	ziua 1 + 8
Decortin	90 mg	i.v.	ziua 1
ABVD			
Adriamicin	25 mg/m^2	Bypass	ziua 29 + 43
Bleomicin	10 mg/m^2	pev	ziua 29 + 43
Vinblastin	6 mg/m^2	Bypass	ziua 29 + 43
Dacarbazin	375 mg/m^2	pev	ziua 29 + 43
Decortin	90 mg (abs)	i.v.	ziua 29 + 43

În schemele terapeutice COPP şi ABVD folosite în boala Hodgkin, în curele alternative COPP şi ABVD cu regim chimioterapic din ziua 1 până în ziua 43, corticoterapia îşi are un rol bine definit, prin folosirea prednisolonului asociat cu decortin sub formă de pulsterapie sau terapie pe o perioadă scurtă, de 10 zile.

Chimioterapia şi corticoterapia se aplică în doze calculate pe baza ariei suprafeţei corporeale, doze exprimate în mg/mp. În calcularea acestei arii se va ţine cont, dacă este cazul, şi de prezenţa edemelor şi a ascitei.

Scanned with OKEN Scanner

Se practică terapia sistemică pentru obţinerea unui efect citotoxic maximal, fără o toxicitate extremă a ţesuturilor.

Corticosteroizii în aceste scheme sunt utilizaţi pentru rolul citotoxic, rol de stimulare a măduvei hematogene şi antiemetic.

BEACOPP II-Baza			
Ciclofosfamidă	650 mg/m^2		ziua 1
Uromitexan	400 mg(abs)		ziua 1
Adriamicină	25 mg/m^2		ziua 1
Etoposid	100 mg/m^2		ziua 1-3
Procarbazin	100 mg/m^2		ziua 1-7
Decortin	90 mg/m^2		ziua 1
Prednison	40 mg/m^2		ziua 2-14
Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg)		ziua 8
Bleomicină	10 mg/m^2		ziua 8
DEXA BEAM			
Dexametazon	3 x 8 mg (abs.)/zi p.o.		ziua 1-10
BCNU	60 mg/m^2	30 min pev	ziua 2
Melphalan	20 mg/m^2	5 min pev	ziua 3
Vepesid	250 mg/m^2/d	30 min pev	ziua 4,5,6,7
Alexan	2x100 mg/m^2/d	30 min pev	ziua 4,5,6,7 la 12 h
Neupogen	300 µg/kg < 60 kg s.c.		ziua 8
	480 µg/Kg > 60 kg s.c.		ziua 8

O altă schemă chimioterapică mult folosită (mai ales în fazele agresive şi avansate) este BEACOPP II baza şi BEHCOPP II escaladată în care corticoterapia se foloseşte pe perioade scurte. Terapia de condiţionare care se administrează înaintea autotransplantului medular şi în care se asociază şi factori de creştere beneficiază de doze mari de dexametazonă pe perioade mai mari de timp, mai ales pentru susţinerea hematopoetică a pacientului.

Chimioterapia este administrată de personal specializat în unităţi specializate şi cu deosebite precauţii în ceea ce priveşte pacientul şi cei care administrează medicamentele.

Având în vedere agresivitatea acestor agenţi antineoplazici, înainte de administrarea lor este utilă verificarea rezultatelor de laborator (hematologice, renale, hepatice etc.) şi se impune efectuarea unor teste funcţionale (EKG, ecografie) pentru a minimaliza pe cât posibil efectele secundare ale drogurilor administrate.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Hodgkin – Recidiva
– Tratament paleativ

CEVD			
CCNU	80 mg/m²	p.o.	ziua 1
Vepesid	60 mg/m²/d	pev	ziua 1-5, 22-26
sau	120 mg/m²/d	p.o.	ziua 1-5, 22-26
Vindesin	3 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1, 22
Dexametazon	3 mg/m²	p.o.	ziua 1-8
	1,5 mg/m²	p.o.	ziua 9-26
Ranitidin	300 mg/m²/d	p.o.	ziua 1-26
Vinblastin+Leukeran			
Vinblastin	5 mg (abs)	i.v. Bypass	ziua 1+8
Leukeran	5-10 mg (abs)	p.o.	ziua 1-14
Prednison	60 mg (abs.)	p.o.	ziua 1-14
Ranitidin			

Aceste scheme sunt aplicabile situaţiilor medicale în care, fie prin existenţa unei boli avansate fie prin condiţii ce ţin de pacient (vârstă, imunitate, afecţiuni morbide multiple) se utilizează scheme de chimioterapie mai blânde sau tratament de tip „paleativ" în care, pe lângă citostatice cu efecte secundare şi toxicitate mai redusă, se utilizează şi preparate cortizonice, de obicei sub forma dozelor medii şi pe perioade relativ scurte de timp.

Limfoamele non Hodgkin (LNH) de malignitate înaltă se tratează folosind doze mari de chimioterapice şi asociind corticosteroizi în cure scurte, în doză mare, aproximativ 100 mg de prednison sau echivalente, inclusiv pentru susţinere hematopoetică.

Se mai poate folosi puls terapia cu decortin sau metil prednisolon (Solu Medrol) pentru susţinere hematopoetică şi cu rol antiemetic.

Corticoterapia în LNH are şi un puternic efect limfocitolitic şi antiproliferativ asupra limfocitelor.

Având în vedere severitatea acestor tratamente este necesară instituirea unor măsuri care să minimalizeze efectele secundare ale citostaticelor (hidratare, antiemetice, sedative etc.).

Scanned with OKEN Scanner

LNH – MALIGNITATE ÎNALTĂ

CHOP			
Ciclofosfamidă	750 mg/m²	pev	ziua 1
Uromitexan	300 mg (abs.)	i.v. h 0,4,8	ziua 1
Adriamicină	50 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1
Vincristin	2 mg (abs)	i.v. Bypass	ziua 1
Prednison	100 mg/d	p.o.	ziua 1-5
Neupogen	300/480 µg/d	s.c.	ziua 4-13
CHOEP			
Ciclofosfamidă	750 mg/m²	pev	ziua 1
Uromitexan	300 mg (abs.)	i.v. h 0,4,8	ziua 1
Adriamicină	50 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1
Vincristin	2 mg (abs)	i.v. Bypass	ziua 1
Etoposid	100 mg/m²	pev	ziua 1-3
Prednison	100 mg/d	p.o.	ziua 1-5
Neupogen	300/480 µg/d	s.c.	ziua 4-13
CHOP – pacienţi > 75 ani			
Endoxan	500 mg (abs.)	pev	ziua 1,8,15
Farmorubicin	30 mg (abs.)	i.v. Bypass	ziua 1,8,15
Vincristin	1 mg (abs.)	i.v. Bypass	ziua 1,8,15
Decortin	120 mg (abs.)	i.v.	ziua 1,8,15
Pacienţi HIV pozitivi			
ACVB			
Endoxan	1200 mg/m²	pev	ziua 1
Uromitexan	250 mg/m²	h 0,4,8	ziua 1
Adriamicină	75 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1
Vindesin	2 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1+5
Bleomicină	10 mg(absolut)	pev	ziua 1+5
Decortin	40 mg/m²	p.o.	ziua 1-5
G-CSF (Neupogen)	5 µg/kg/Kg	s.c.	ziua 6-14
Low-dose CHOP			
Endoxan	400 mg/m²	pev	ziua 1
Adriamicină	25 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1
Vincristin	2 mg (abs.)	i.v. Bypass	ziua 1.
Decortin	40 mg/m²	p.o.	ziua 1-5
G-CSF (Neupogen)	5 µg/kg/Kg	s.c.	ziua 3-21
Vincristin-Prednison			
Vincristin	2 mg (absolut)	i.v. Bypass	ziua 1.
Decortin	50 mg/m²	p.o.	ziua 1-5

Scanned with OKEN Scanner

O categorie aparte de bolnavi este reprezentată de cei cu infecţie HIV manifestă şi care în evoluţie se complică cu LNH. În această situaţie LNH prezintă o malignitate înaltă şi se dezvoltă pe o depresie imună exagerată şi particulară.

Deşi sunt necesare droguri citostatice cu o agresivitate mare, corticoizii se vor utiliza în doze medii şi pe perioade scurte, având în vedere imunodepresia deja existentă. Concomitent se utilizează şi factorii de creştere (Neupogen) pe o perioadă mai îndelungată, pentru a combate mielosupresia secundară chimioterapiei.

Leucemii acute limfoblastice (LAL)

Inducţie – Faza I			
Inducţie – săptămânile 1-4			
Prednison	3 x 20 mg/m^2/d	p.o.	ziua 1-28
Vincristin	2 mg (abs.)	i.v.	ziua 1,8,15,22
Daunoblastin	45 mg/m^2	30 min pev	ziua 1,8,15,22
L-Asparaginază			
Medac	2500 E/m^2/d	30 min pev	ziua 15-28
Erwina	5000 E/m^2/d	30 min pev	ziua 15-28
Inducţie – Faza II			

O aplicaţie largă a preparatelor cortizonice sunt leucemiile acute limfoblastice (LAL) în care se utilizează cure lungi de prednison sau echivalente cortizonice.

Leucemiile acute limfoblastice sunt cancerele cele mai frecvente la copii, reprezentând 30% din neoplaziile pediatrice. Tratamentul de inducţie are drept scop să aducă pacientul în remisiune completă. Aproximativ 10^{12} celule leucemice sunt prezente în momentul diagnosticului şi este necesară distrucţia a 99,9% din aceste celule pentru ca bolnavul să atingă remisiunea completă.

Deşi remisiunea completă în formele de LAM1 la copii se poate atinge cu VCR+PDN care sunt incluse în toate regimurile de inducţie, folosirea simultană de droguri variate creşte posibilitatea obţinerii unei remisiuni complete durabile.

Scanned with OKEN Scanner

LAL – consolidare

Cyclo/ARA-C

Ciclofosfamidă	1000 mg/m² (650 mg/m² Pac. 51-65 ani)	i.v.	ziua 1
Uromitexan	400 mg	i.v.h 0,4,8	ziua 1
Cytosin-Arabinosid	500 mg/m²	24 h pev	ziua 1
Methotrexat	15 mg (absolut)	i.th	ziua 1
AraC	40 mg (absolut)	i.th	ziua 1
Dexametazon	4 mg (absolut)	i.th	ziua 1

ARA – C + VM26

Alexan	150 mg/m²/d	1h pev	ziua 1-5
VM 26	100 mg/m²/d	1h pev	ziua 1-5
Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th	ziua 1
Dexametazon	4 mg (abs.)	i.th	ziua 1
Alexan	40 mg (abs.)	i.th	ziua 1

Regimurile de inducţie şi de consolidare în LAL includ şi corticoizi, un rol foarte impo
de consolidare având administrarea intratecală de Solu Medrol sau dexametazonă î
ntului profilactic al atingerilor SNC.
Alături de terapia de consolidare, care reduce foarte mult numărul celulelor leucemice re
ntul profilactic al SNC reduce incidenţa recăderilor meningeale.

LAL-Reinducţie I

Prednison	3 x 20 mg/m²/d	p.o.	ziua 1-28
Vincristin	2 mg (abs)	Bypass	ziua 1-5
Adriamicină	25 mg² (abs)	Bypass	ziua 1

LAL Reinducţie II

Endoxan	1000 mg/m² (650 mg/m² > 50 ani)	pev	ziua 29
Uromitexan	400 mg (abs)	h:0,4,8	ziua 29
Alkeran	75 mg/m²/d	1h-pev	ziua 31-34,38-41
Thioguanin	60 mg/m²	p.o.	ziua 29-42
Uromitexan	200 mg/m²	h 0, 4, 8	ziua 29

Profilaxia SNC

Methotrexat	15 mg (abs.)	i.th.	ziua 1,29
Dexametazon	4 mg (abs.)	i.th	ziua 1,29
Alexan	40 mg (abs)	i.th.	ziua 1,29

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, regăsim corticoterapia şi în curele de reinducţie, sub formă de puls terapie sau administrată sub forma tratamentului prelungit (30-45 zile) şi în doze medii (metilprednisolon, prednison).

Scopul terapiei de reinducţie este de a distruge celulele leucemice reziduale, a conserva hematopoeza normală şi a restaura rapid hematopoeza postchimioterapie.

Folosirea unor droguri variate, administrate simultan, diferite de terapia de inducţie şi incluzând şi corticoizi, scade posibilitatea dezvoltării clonelor leucemice rezistente.

Leucemiile limfoblastice tip B

Faza preliminară			
Ciclofosfamidă	200 mg/mp	pev	ziua 1-5
Prednisolon	3 x 20 mg/mp	p.o.	ziua 1-5
Bloc A			
Vincristin	2 mg (abs)	i.v.	ziua 1
Methotrexat	3.000 mg/mp	24h-pev	ziua 1
Leukovorin-Resc	30 mg/mp	std. 42	ziua 3,4
Ifosfamidă	800 mg/mp/d	1 h pev	ziua 1-5
Uromitexan	200 mg/mp/d	h 0,4,8	ziua 1-5
Dexametazon	10 mg/mp/d	p.o.	ziua 1-5
VM-26	100 mg/mp/d	1h-pev	ziua 4+5
Alexan	2 x 150 mg/mp/d la 12 ore	1h-pev	ziua 4+5
Methotrexat	15 mg (absolut)	i.th.	ziua 1+5
Dexametazon	4 mg (absolut)	i.th	ziua 1+5
Alexan	40 mg (absolut)	I.th.	ziua 1+5
Bloc B:			
Vincristin	2 mg (absolut)	i.v.	ziua 1
Methotrexat	3.000 mg/mp 1.500 mg/mp	24h-pev	ziua 1
Leukovorin-R	30 mg/mp	la 42 h	ziua 3,4
Endoxan	200 mg/mp	1 h-pev	ziua 1-5
Adriamicină	25 mg/mp/d	15'-pev	ziua 4+5
Dexametazon	10 mg/mp/d	p.o.	ziua 1-5
Methotrexat	15 mg (absolut)	i.th	ziua 1+5
Dexametazon	4 mg (absolut)	i.th	ziua 1+5
Alexan	40 mg (absolut)	i.th	ziua 1+5
Bloc C:			
Vindesin	3 mg (absolut)	i.v.Bypass	ziua 1
Cytosin Arabinosid	2 g/mp la 12 ore	3 h-pev	ziua 1,2
VP16	150 mg/m²	pev	ziua 3,4,5
Dexametazon	10 mg/m²	p.o.	ziua 1-5

Scanned with OKEN Scanner

În leucemiile acute limfoblastice cu celule B, toate cele trei blocuri, A,B,C includ dexametazonă, prednisolon sau metilprednisolon în doze echivalente, administrate în cantităţi medii şi cure scurte de 1-5 zile.

Cu cât chimioterapia este mai intensivă cu atât tratamentul suportiv este mai energic iar corticoterapia este utilizată şi pentru restaurarea unei hematopoeze normale. Corticoterapia sub formă de puls terapie este utilizată şi în aceste tipuri de LAL în profilaxia SNC.

Leucemiile nonHodgkiniene (LNH) de malignitate joasă

COP			
Endoxan	400 mg/m²/d	pev	ziua 1-5
Vincristin	2 mg (total)	Bypass	ziua 1
Decortin	400 mg/m²/d	p.o.	ziua 1-5
CHOP			
Ciclofosfamidă	750 mg/m²	pev	ziua 1
Uromitexan	300 mg (abs.)	i.v. h 0,4,8	ziua 1
Adriamicină	50 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1
Vincristin	2 mg (abs)	i.v. Bypass	ziua 1
Prednison	100 mg/d	p.o.	ziua 1-5
MCP			
Mitoxantron	8 mg/m²/d	i.v. Bypass	ziua 1
Chlorambucil	3 x 3 mg/m²/d	p.o.	ziua 1
Prednison	25 mg/m²/d	p.o.	ziua 1-5

Pornind de la heterogenitatea limfoamelor non Hodgkin, anatomopatologii au subclasificat aceste afecţiuni în funcţie de gradul de malignitate iar clinicienii au aplicat terapii diferite în funcţie de gradul de responsivitate şi speranţa de curabilitate a bolii.

În LNH cu malignitate joasă, chimioterapia este mai puţin agresivă iar corticoterapia se asociază de obicei în doze mari, atât cu scop antiproliferativ cât şi de susţinere a hematopoezei.

În ultimii ani terapia imunomodulatoare tinde să înlocuiască chimioterapia mai ales în cazurile care recad sau nu răspund la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

LNH – Terapia mieloablativă

Dexa-BEAM

Dexametazon	3 x 8 mg (abs.)/zi	p.o.	ziua 1 - 10
BCNU	60 mg/m²	30 min pev	ziua 2
Melphalan	20 mg/m²	5 min pev	ziua 3
Etoposid	75 mg/m²/d	pev 30 min.	ziua 4,5,6,7
Alkeran	2 x 1 mg/m²/d la 12 h	pev 30 min.	ziua 4,5,6,7
G-CSF	5 µg/kg/d	s.c.	ziua 8

Având în vedere dezvoltarea şi rezultatele obţinute în ţara noastră în domeniul transplantului medular, terapia mieloablativă este tot mai mult aplicată în limfoamele maligne.

Folosind 3-4 chimioterapice în doze mari, aplaziante, combinate cu corticoterapia pe o durată mai mare şi cu factori de creştere granulocitari, terapia mieloablativă s-a dovedit eficientă în obţinerea remisiunii complete.

LNH – Recidiva – Malignitate înaltă

CEIP-Standard dosis:

Carboplatin	250 mg/m²/zi	pev	ziua 1
Vepesid	100 mg/m²/zi	pev	ziua 1-3
Ifosfamidă	1000 mg/m²/zi	pev	ziua 1-3
Uromitexan	200 mg/m²	h 0,4,8 pev	ziua 1-3
Decortin	90 mg	i.v.	ziua 1-5

CEMP

Cisplatin	20 mg/m²/zi	1 h pev	ziua 1-4
Mitoxantron	3 mg/m²/zi	i.v. Bypass	ziua 1-4
Vepesid	50 mg/m²/zi	22 h-pev	ziua 1-4
Decortin	120 mg (abs)/zi	i.v.	ziua 1-4

LNH cu malignitate înaltă pot avea o bună responsivitate la tratamentul citostatic, mai ales dacă se administrează chimioterapie de a 3-a generaţie sau protocoale intensive de tip leucemie acută la care se adaugă sau nu profilaxia SNC. Majoritatea pot să recadă în primul an după tratament. Uneori, rezultate promiţătoare se pot obţine cu chimioterapie „high dosis", unde corticoterapia este de asemenea importantă în doze mari şi pe perioade scurte de administrare. Se pot utiliza Prednison, Metilprednisolon, Decortin etc.

Scanned with OKEN Scanner

LNH – Recidiva – Malignitate înaltă

ESAP			
Etoposid	60 mg/m²	pev	ziua 1-4
Metilprednisolon	500 mg	i.v.	ziua 1-4
Alexan	2000 mg/m²	3h-pev	ziua 5
IMEP			
Ifosfamidă	1000 mg/m²/zi	pev	ziua 1-5
Uromitexan	200 mg/m²/zi	h 0,4,8 pev	ziua 1-5
Methotrexat	30 mg/m²/zi	i.v.	ziua 3
Vepesid	100 mg/m²/zi	pev	ziua 1-3
Prednison	40 mg/m²/zi	po (i.v.)	ziua 1-7

LNH – Terapie paleativă

VCR-Bleo			
Vincristin	0,5-1 mg	i.v. Bypass	ziua 1
Bleomicin	15 mg	pev	ziua 1
Decortin	90 mg	i.v.	ziua 1
Decortin	60 mg	p.o.	ziua 2-5
VP16 +DEXA			
Vepesid	100 mg (abs.)/zi	pev	ziua 1-3
Dexametazon	40 mg (abs.)/zi	pev	ziua 1-3
CYT + PRED			
Endoxan	500 mg	pev	ziua 1
Decortin	90 mg	i.v.	ziua 1
VBL-PRED			
Vinblastin	5-10 mg (abs)	i.v. Bypass	ziua 1
Decortin	90 mg (abs)	i.v.	ziua 1

Alteori, terapia citostatică agresivă nu poate fi folosită în LNH din cauza stadiului de boală prea avansat, tulburărilor organice şi funcţionale importante, hematopoiezei alterate, afecţiunilor morbide multiple asociate, vârstei înaintate etc.

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz se poate folosi o terapie mai blândă, asociată cu preparate cortizonice în doză mare, perioade scurte sau puls terapie, atât cu rol limfocitolitic cât şi de redresare hematopoietică.

Leucemii limfatice cronice (LLC)/Limfoame nonHodgkiniene (tratament paleativ)

Leukeran	5 mg/m²/d	p.o.	z 1-3
Prednison	75 mg	p.o.	z 1
	50 mg	p.o.	z 2
	25 mg	p.o.	z 3
Leukeran + Prednison			
Leukeran	10-15 mg abs/d	p.o.	z 1-7
Prednison	60 mg abs/d	p.o.	z 1-7
Endoxan + Prednison			
Endoxan	600 mg/m²/d	Inf.	z 1,8
Prednison	100 mg/m²/d	i.v.	z 1,8
	100 mg/m²/d	p.o.	z 2-7
Uromitexan	200 mg abs./d	h 0, 4, 8	z 1,8
LOP			
Leukeran	10-15 mg/d (abs.)	p.o.	ziua 1-3
Vincristin	2 mg (abs)	i.v.	ziua 1
Prednison	60 mg/d/abs.	p.o.	ziua 1-14

Corticoterapia în doze mai crescute, pe o durată mai prelungită, asociată chimioterapiei blânde constituie o schemă utilizată în LNH cu agresivitate mică (în curele de inducţie sau ca tratament paleativ) sau în unele stadii la bolnavul cu leucemie limfatică cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Plasmocitom

MP i.v.			
Alkeran	15 mg/m²	i.v.	ziua 1
Decortin	90 mg/m² (absolut)	i.v.	ziua 1
	100 mg (absolut)	p.o	ziua 2-4
Ranitidin	300 mg (absolut)	p.o.	ziua 1-4
MP p.o.			
Alkeran	10-15 mg (absolut)	p.o	ziua 1-4
Prednison	60-80 mg (absolut)	p.o	ziua 1-4
Ranitidin	300 mg (absolut)	p.o.	ziua 1-4
VBAM Dex			
Vincristin	1 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1,15,29,43
BCNU	40 mg/m²	i.v.	ziua 1
Adriamicină	15 mg/m²	i.v. Bypass	ziua 1,15,29,43
Melphalam	7 mg/m²	i.v.	ziua 1,15,29,43
Dexametazon	25 mg/m²/d	pev	ziua 1-4
			ziua 15-18
			ziua 29-32
			ziua 43-46
Ranitidin	300 mg/d	p.o.	
Endoxan + Prednison (CYT + Pred)			
Endoxan	300 mg/m²	pev	ziua 1,8,15
Prednison	40 mg/m²	la 2 zile p.o.	ziua 1,3,5,7
Terapie VAD:			
Vincristin	0,4 mg/d	24 h-pev	ziua 1.-4
Adriamicină	9,0 mg/m²/zi	24 h-pev.	ziua 1-4
Dexametazon	40 mg/d	p.o.sau	ziua 1-4
		pev	ziua 9-13
			ziua 15-18
Plasmocitom – Protocol M2			
Vincristin	2 mg (abs.)	i.v. Bypass	ziua 1
	1 mg (abs.)		
BCNU	0,5 mg/kgc	pev	ziua 1
Endoxan	10 mg/kgc	pev	ziua 1
Alkeran	0,25 mg/kgc/zi	p.o.	ziua 1-4
Prednison	1 mg/kgc/zi	p.o.	ziua 1-7
	0,5 mg/kgc/zi	p.o.	ziua 8-15
	0,25 mg/kgc/zi	p.o.	ziua 16-35

Scanned with OKEN Scanner

O altă indicaţie este plasmocitomul sau mielomul multiplu; în stadiile incipiente se pot utiliza alkeran şi prednison (doze medii) perioade scurte; în curele complexe şi agresive de corticoterapie se folosesc doze crescute pe perioade scurte sau puls terapie în doze mari.

Protocoalele complexe de terapie în cazul pacienţilor tineri dar cu stadii avansate de boală includ 4-6 citostatice şi corticoterapie în doze moderate dar pe perioade lungi de timp.

Există pacienţi cu resurse funcţionale reduse, resurse hematologice reduse de asemenea, de vârstă înaintată, la care corticoterapia singură poate fi benefică şi ameliorează calitatea vieţii, chiar dacă doar pe perioade scurte de timp.

CORTICOIZII CA ANTIEMETICE

Utilizarea de steroizi în supresia efectelor emetice ale drogurilor citostatice s-a experimentat pentru prima dată în anul 1979; primul preparat utilizat a fost dexametazona, în injecţii intramusculare de 10 mg/doză.

De la acea dată, pe măsură ce prescrierea lor căpăta amploare, au fost emise numeroase teorii care au încercat să explice mecanismul de acţiune antiemetică al cortocosteroizilor. Nici una din aceste teorii nu este pe deplin satisfăcătoare:

- blocarea activării de către drogurile citostatice a căii prostaglandinice; nu s-au putut demonstra, însă, niveluri plasmatice crescute ale prostaglandinelor la pacienţi trataţi cu cisplatin (unul dintre cele mai emetizante citostatice);
- modificarea permeabilităţii capilare sau a stabilităţii membranare a chemoreceptorului trigger – date insuficiente;
- blocarea eliberării de endorfine ce stimulează delta-receptorii chemoreceptorului trigger ce declanşează voma;
- scăderea nivelului de 5-hidroxitriptamină 3 (5-HT3) (activarea triptofan-pirolazei);
- producerea unei stări „de bine", cu diminuarea pe cale psihogenă a senzaţiei emetice.

Corticoizii ca antiemetice – administrare

În ceea ce priveşte modul de administrare a corticoizilor, ca terapie unică sau în combinaţie cu alte droguri antiemetice, s-au efectuat multiple studii utilizând diverse scheme terapeutice:

- preparat cortizonic ca drog unic antiemetic – eficienţă mai slabă sau comparabilă cu administrarea de metoclopramid i.v.;
- asocierea metoclopramid-corticosteroizi – efect protector superior cu 20% faţă de metoclopramid izolat; reduce frecvenţa sindromului diareic la cisplatin;
- asocierea de lorazepam sau difenhidramină la dubla medicaţie metoclopramid-cortizon reduce frecvenţa reacţiilor extrapiramidale şi creşte protecţia antiemetică la 60-70%;
- schema utilizată în prezent, oferind o protecţie de 90-95% cu efecte secundare minore, este asocierea dintre corticoizi şi unul din agenţii anti 5-HT3 nou descoperiţi – ondansetron granisetron, tropisetron, dolasetron. Dozele optime nu sunt încă stabilite.

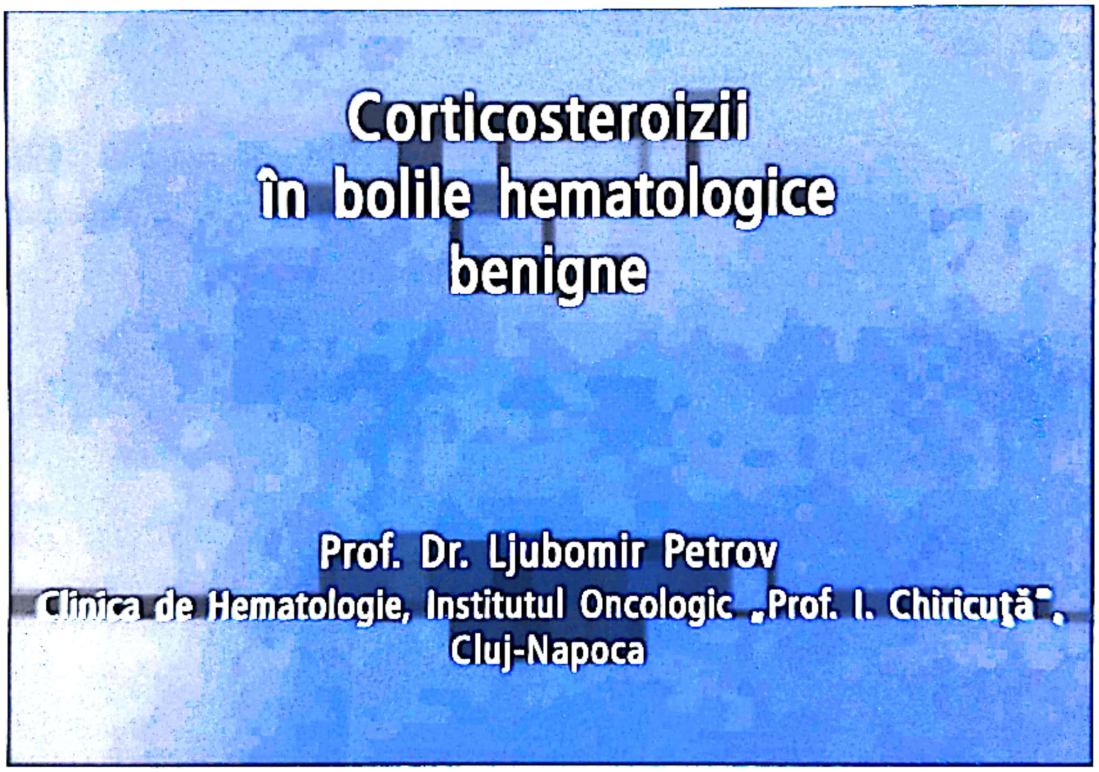
Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Corticoterapia şi-a dovedit o largă utilitate în hemopatiile maligne.

- Pe lângă efectul anticanceros şi imunosupresiv, sunt folosiţi în hemopatiile maligne şi pentru efectele antiinflamatoare, antialergice, antalgice, antipiretice şi antiemetice.
- Glucocorticoizii au activitate anticanceroasă în foarte multe hemopatii maligne cum ar fi: LAL, LLC, limfoamele maligne, mielomul multiplu. Datorită eficacităţii lor şi profilului toxic, care nu se suprapune cu efectul toxic al altor agenţi citotoxici, glucocorticozii sunt folosiţi în multe regimuri chimioterapice.
- Ca medicaţie adjuvantă postchimioterapie, glucorticoizii s-au dovedit extrem de eficienţi în perioada de aplazie postchimioterapie, prin efectul lor de stimulare a hematopoiezei şi împiedicarea migrării neutrofilelor spre ţesuturi.
- Efectul vasculotrop, de stabilizare a peretelui vascular, împiedicând extravazarea trombocitelor, este benefic în trombocitopeniile postchimioterapie, prevenind instalarea diatezelor hemoragice.
- Contraindicaţiile corticoterapiei nu reprezintă în general o restricţie absolută în cazul bolnavului cu hemopatie malignă, iar efectele secundare sunt contracarate de folosirea preparatelor cu acţiune rapidă, penetrabilitate bună şi pe o perioadă limitată de timp.

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Glucocorticoizii sunt steroizi naturali şi de sinteză cu acţiuni importante asupra metabolismului glucidic şi proteic, având şi proprietăţi antiinflamatorii şi antialergice marcate.

Indicaţiile corticosteroizilor sunt atât de extinse încât se poate spune că nu există domeniu de patologie în care să nu fie recomandaţi. Lista afecţiunilor hematologice benigne care beneficiază de corticoterapie este foarte lungă. Corticoizii sunt medicamente de bază în anemia aplastică, anemiile hemolitice autoimune, eritroblastopenia pură, purpura trombocitopenică imunologică, sindromul Evans, trombocitopenia amegacariocitară, purpurele vasculare imunologice, histiocitoza cu celule Langerhans, boala grefă contra gazdă. Corticoizii sunt utili de asemenea, fără a fi o medicaţie obligatorie, în hemofilii şi hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Locul şi rolul corticoterapiei sunt diferite de la o afecţiune la alta. În citopeniile imune (anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică imunologică, sindromul Evans), corticoterapia este prima linie de tratament.

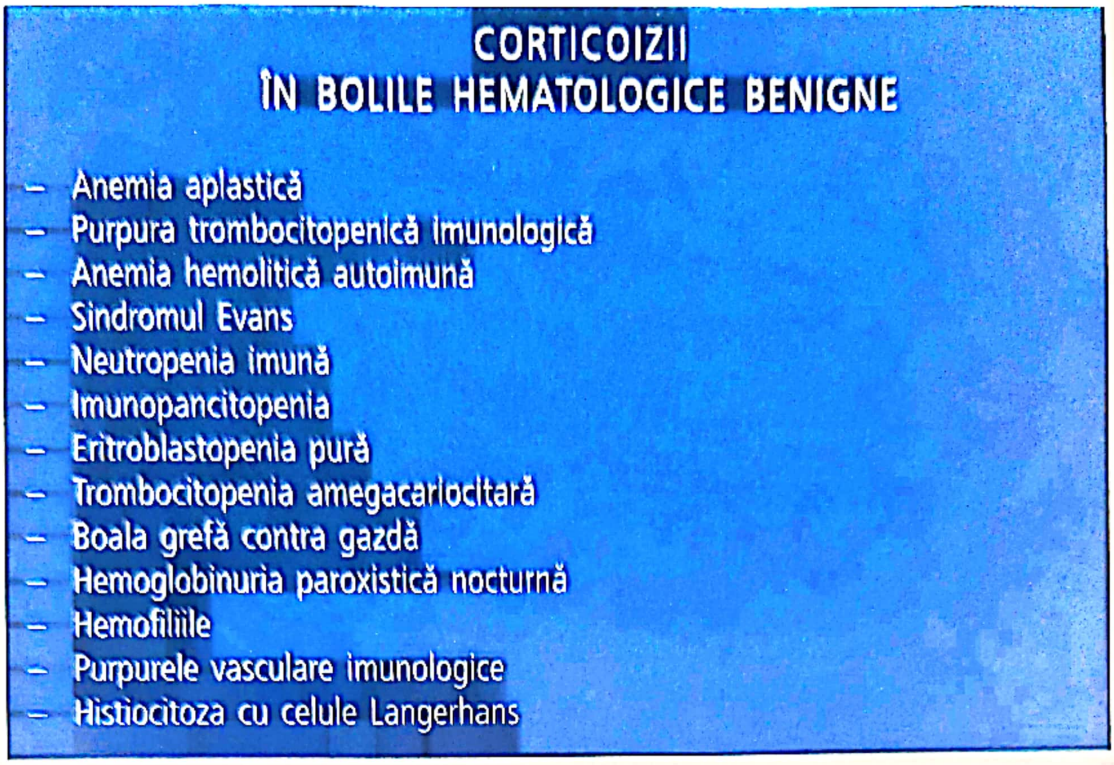
În purpurele vasculare imunologice corticoterapia este de asemenea o indicaţie principală.

În alte afecţiuni, cum sunt anemia aplastică, hemofiliile, citopeniile centrale, corticoterapia este integrată în scheme complexe de tratament.

Mecanismele de acţiune ale corticoterapiei în bolile hematologice benigne sunt foarte variate: scăderea producţiei de anticorpi, scăderea afinităţii anticorpului pentru antigen, scăderea clearance-ului prin sistemul mononucleatelor macrofagice, efect trofic asupra celulelor endoteliale, scăderea sintezei de anticorpi, efect antiinflamator etc.

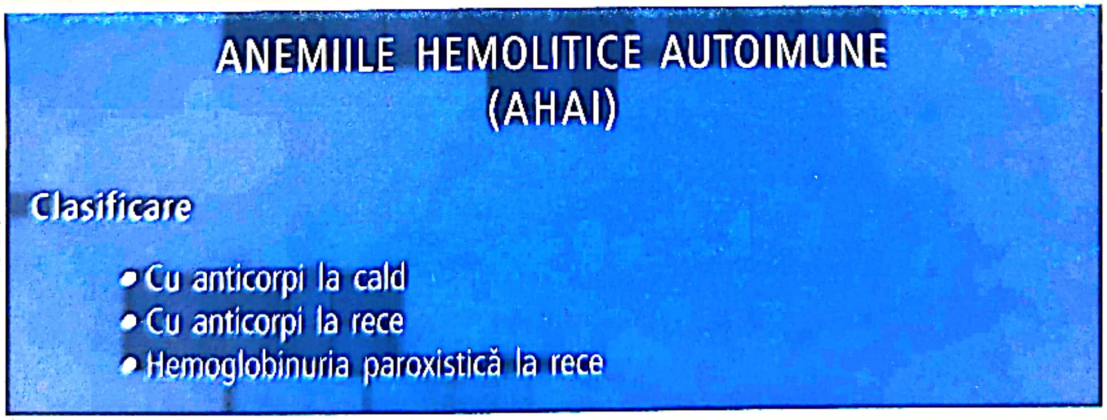
În indicaţiile corticoterapiei trebuie să ţinem cont şi de posibilele efecte secundare, negative ale medicaţiei. De fiecare dată trebuie cântărit raportul beneficiu/risc. În cele ce urmează trecem în revistă principalele boli hematologice benigne în care este indicată corticoterapia.

Prezentarea va cuprinde câteva elemente clinice şi patogenetice, precum şi indicaţiile de tratament, cu accent pe tratamentul cortizonic.



Tabelul I. Afecţiuni hematologice benigne care beneficiază de CT

Lista afecţiunilor hematologice benigne care beneficiază de corticoterapie (CT) este foarte lungă iar enumerarea din tabelul I este posibil să nu fie completă. Discutăm în continuare despre locul CT în tratamentul complex al acestor afecţiuni, de aceea vor fi trecute în revistă foarte pe scurt datele privind mecanismul de acţiune, farmacocinetică, date fiziopatologice etc.



În anemiile hemolitice autoimune, scăderea duratei de viaţă a hematiilor este mediată imun prin anticorpi de tip Ig G, Ig M sau, mai rar, Ig A, fixatori sau nefixatori de complement, îndreptaţi împotriva unor antigene eritrocitare de suprafaţă.

Scanned with OKEN Scanner

AHAI CU ANTICORPI LA CALD
(activitatea anticorpilor este maximă la 37°C)

Clasificare

1. Idiopatică
2. Secundară
   - Boli limfoproliferative
   - Alte malignităţi
   - Boli autoimune
   - Stări de imunodeficienţă
3. AHAI medicamentoasă: tip haptenă, tip complex imun, tip autoimun
   - Antigenul ţintă: antigenele sistemului Rh
   - Anticorpi: IgG 3, IgG 1

În ceea ce priveşte anemiile hemolitice autoimune secundare, acestea apar adesea în contextul unor:
- boli limfoproliferative cum ar fi: leucemia limfatică cronică, limfoamele maligne nehodgkiniene, leucemia cu celule păroase, mai rar limfomul Hodgkin
- alte malignităţi, cum ar fi cancere solide, metaplazia mieloidă cu mielofibroză
- boli autoimune, cum ar fi: lupoeritematoviscerita, poliartrita reumatoidă, tiroidite autoimune.

MECANISMUL HEMOLIZEI

- **Macrofagele** din pulpa roşie splenică, posesori de receptori Fc, recunosc hematiile acoperite cu anticorpi de tip IgG. Rezultat:
  - fagocitoză directă, completă;
  - **fagocitoza parţială**: porţiuni din membrană sunt îndepărtate de către fagocite →scăderea raportului suprafaţă/volum →producerea de sferocite →sechestrare în pulpa roşie a splinei;
- Viteza eliminării din circulaţie a hematiilor depinde de cantitatea de anticorpi care acoperă hematia, astfel:
  - la o concentraţie de 25 mg/ml pe hematie (titru anticorp 1/634) hematiile sunt eliminate într-un singur pasaj prin splină iar T½ de eliminare a sângelui este 20 min.
  - concentraţii sub 5 mg/ml (titru 1/8 sau mai puţin) T½ de eliminare este 60-100 min.
- Clearance-ul în ficat este mai redus;
- La concentraţii mai mari de anticorpi se remarcă sechestrare hepatică. Această trecere de la sechestrarea splenică la cea hepatică este rezultatul activării complementului care, acţionând sinergic cu IgG, generează un semnal fagocitic potent.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

CT ocupă un loc important în tratamentul AHAI cu anticorpi la cald, fiind tratamentul inițial, de primă intenție.

1. Corticosteroizii

- În hemoliza compensată suplimentare cu acid folic
- Hemoliza decompensată – tratament
- AHAI secundare: tratamentul bolii de bază ± tratamentul hemolizei imune
- **Tratamentul inițial de elecție**

Doze: 1-2 mg/kg/zi prednison sau 0,8-1,6 mg/kg/zi metilprednisolon echivalent
Durata tratamentului de atac: 3 săptămâni

- La Hb > 10 g% doza de corticoizi se reduce
- Rata scăderii trebuie să fie paralelă cu răspunsul
- La cei cu răspuns rapid doza se reduce în 4 săptămâni la 20 mg/zi
- Scăderea mai lentă, timp de 3-4 luni, în cazuri refractare
- Doze mici, de 10 mg/2 zile, perioade îndelungate, pentru prevenirea recăderii

Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor

- Scăderea producției de anticorpi
- Alterarea afinității anticorpului pentru antigen
- Scăderea clearance-ului prin sistemul monocitic datorită supresiei receptorului macrofagic Fc și a C3
- Efect optim în cazul anticorpilor de tip IgG izolați
- Efect mai slab în cazul implicării complementului și IgM

Scăderea producției de anticorpi la nivelul splinei și al măduvei este un efect instalat mai tardiv.

Efectul prompt constă în alterarea afinității anticorpului pentru antigen și scăderea clearance-ului prin sistemul monocitic datorită supresiei receptorului macrofagic Fc și a C3.

Scanned with OKEN Scanner

2. Splenectomia

În cazul în care CT este ineficientă, tot în prima linie de tratament se înscrie splenectomia. Prin eliminarea organului de selecţie şi de producere de anticorpi se obţine un răspuns favorabil în 60-70% din cazuri.

Indicaţii

- Lipsa de răspuns la corticoizi
- Efecte secundare severe ale corticoterapiei

Mecanism de acţiune

- eliminarea organului de sechestrare şi distrugere
- eliminarea organului care produce anticorpi

Răspuns 60-70%

Ca alternativă la splenectomie se citează iradierea splinei.

3. Imunosupresie

Reprezintă a doua linie de tratament şi este indicată când nici CT nici splenectomia nu au dat rezultate sau când au existat contraindicaţii la aceste tratamente.

– Ciclofosfamida (CPM)
  - rata de răspuns 40-60% la cei care nu răspund la corticoizi şi splenectomie

4. Ig G i.v.

Realizează blocajul sistemului monocito-macrofagic, în doză de 1 g/kg/zi (acelaşi efect îl au alcaloizii de vinca rosea care paralizează macrofagul, alterând structurile microfilamentoase).

5. Plasmafereza

Plasmafereza este indicată când concentraţia de anticorpi este extrem de înaltă.

6. Alcaloizi de vinca roseea (vinblastin)

În perfuzie i.v. lentă – blochează macrofagele.

7. Transfuzii de masă eritrocitară

– Dificultăţi de determinare a grupei sanguine
– Sunt hemolizate şi hematiile transfuzate
– Funcţia principală este temporizarea până ce corticoterapia sau alt tratament specific încep să acţioneze

Scanned with OKEN Scanner

AHAI CU ANTICORPI LA RECE
(activitatea anticorpilor este maximă la temperaturi sub 37°C)

- Clasificare
  - Idiopatică
  - Secundară
    1. Limfoproliferări maligne: MW, LNH, LLCr, mielom, sarcom Kaposi
    2. Tumori solide
    3. Boli autoimune
    4. Infecţii: Pneumonia cu Mycoplasma, mononucleoza infecţioasă, HIV, sifilisul, malaria
- Antigenul ţintă: I, i, Pr etc.
- Anticorpii

IgM → Fixatori de complement
IgM + IgG → Fixatori de complement
mai rar IgG + IgA → Fixatori de complement

Simptomatologia clinică este dominată de fenomene de tip „criopatic" (sindrom Raynaud, acrocianoză), iar crizele de hemoliză intravasculară sunt declanşate de expunerea la frig.

Mecanismul hemolizei

– Liza directă prin complexul complementar de liză a membranei (hemoliză intravasculară).

– Eliminarea hematiilor sensibilizate cu C3b la nivelul sistemului reticulo-endotelial din ficat.

Spre deosebire de AHAI cu anticorpi la cald, hemoliza are loc intravascular (la concentraţii mari de anticorpi) sau în SRE din ficat.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

În anemia cronică moderată: măsuri cu caracter general
În anemia simptomatică:
1. **Tratamentul imunosupresor**
   - Leukeran 4 mg/zi. La 2 luni se creşte doza cu 2 mg până la răspuns sau mielotoxicitate
   - CPM 250 mg/zi + prednison sau metilprednisolon 100 mg/zi x 4 zile la 2-3 săptămâni interval sau
   - CPM 1000 mg+Metilprednisolon 500 mg i.v. la 3 săptămâni interval
2. **Interferon α**
3. **Plasmaferează în combinaţie cu tratamentul imunosupresiv**
4. **Corticosteroizii**
   - Rol minor sau deloc
   - Puţinele rezultate bune:
     - eroare de diagnostic necesitatea unor doze excesiv de mari pentru un efect terapeutic
5. **Splenectomia:** este ineficientă
6. **Transfuzia de sânge**
   - Dificultăţi de determinare a grupei sanguine
   - Sânge la 37 °C (transfuzie lentă într-o venă mare şi cu flaconul ţinut la cald)

Corticoizii singuri au un rol minor sau absent în tratamentul AHAI cu anticorpi la rece.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ (PTI)

- Distrucţia prematură de trombociţi dată de depunerea pe membrana lor de anticorpi sau complexe imune.
- Sediul distrugerii este sistemul reticuloendotelial al splinei şi mai puţin al ficatului.

Clasificare

- **Idiopatică**
- **Secundară:** infecţii bacteriene, virale (HIV, EBV), boli de colagen, boli limfoproliferative, tumori solide, medicamente, diverse
- **Acută postvirală (PTI-PV)**
  - Antigenul ţintă: GP II/IIIa IIb/IIIA, GP Ib/IX, GP IV, GP Ia/IIa
  - Anticorpii: IgG, IgA, IgG + IgA, IgM

Scanned with OKEN Scanner

- Trombocitii acoperiţi cu Ig anticorp sunt fagocitaţi de macrofagele splenice şi mai puţin de cele hepatice posesoare de receptori Fc.
- În PTI cronică antigenul ţintă fiind GP IIb/IIIa poate să apară şi o trombopatie de tipul trombasteniei Glanzmann.
- În cazuri severe poate avea loc distrucţia megacariocitelor (posesoare de GPIIa/IIIb).

TRATAMENT

Adulţi

- Trombocitopenie moderată > 60.000 – fără tratament
- Trombocitopenie severă (Tr < 20.000) sau hemoragii pe mucoase →tratament
- Trombocitopenie < 50.000 cu hemoragii pe mucoase →tratament

Indicaţiile tratamentului sunt dictate de severitatea trombocitopeniei şi a manifestărilor hemoragice.

1. Tratament iniţial – corticosteroizii

Mecanism de acţiune:

Efectul asupra celulelor endoteliale – endoteliul subţiat revine la normal în câteva zile – manifestările hemoragice se ameliorează înaintea creşterii numărului de trombociţi

Efectul asupra trombocitopeniei

- Scăderea consumului periferic sau medular al trombocitilor acoperiţi de anticorpi (efect imediat)
- Scăderea receptorilor Fc monocitici/macrofagici
- Scăderea sintezei de anticorpi antitrombocitari în splină (efect tardiv)
- Scăderea producţiei de către măduva osoasă (efect tardiv)
- Creşterea producţiei medulare de trombociti printr-un mecanism încă necunoscut

Doze: Prednison sau metilprednisolon 1 mg/kg

Durata corticoterapiei: 3-6 săptămâni

În caz de răspuns favorabil se scade progresiv doza (cu 10 mg/săpt. până la întrerupere)

Scanned with OKEN Scanner

REZULTATE

- Răspuns complet (trombocite > 100.000 cel puţin 6 luni)
  - 74% copii
  - 41% adulţi
- Răspuns parţial (Tr > 50.000)
  - 83% copii
  - 9% adulţi
- Răspuns de durată după întreruperea corticoterapiei ≤25%

2. Splenectomia

Indicaţii:

- Lipsa de răspuns la corticosteroizi (administraţi maximum 6 săptămâni) (posibilitate de răspuns tardiv)
- Recădere în timpul scăderii dozelor de corticoizi
- Trombociţi < 30.000 timp de ≥ 3 luni
- Contraindicaţii sau efecte secundare severe ale corticoterapiei

Rezultate: 50-80% remisiuni

- Creştere în 24-48 ore
- Valori până la > 1.000.000 în 10 zile

Tehnici: splenectomie clasică, splenectomie laparoscopică

- Alternative: ultrasunete, radioterapie, embolizare splenică parţială
- În caz de lipsă de răspuns sau recădere după un răspuns iniţial – se caută splina accesorie

Mecanism de acţiune

- Îndepărtarea organului principal de distrugere a trombocitelor sensibilizaţi prin anticorpi;
- Îndepărtarea organului principal de producţie de anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul formelor refractare/recăderilor

1. **Pacienţi asimptomatici** cu Tr. 30,000 – 50.000: *observaţie*
2. **Pacienţi simptomatici** cu Tr. < 30.000 cu răspuns iniţial la corticoizi – *retratament cu corticoizi – menţinerea dozei minime la care nu apar manifestări hemoragice* chiar la număr de trombocite (Tr.) < 30.000
3. **Blocajul SRE**
   - **IgG** 1g/kg cu perfuzie i.v. de 6-8 ore
   - **Imunoglobulina anti D** – i.v. (în urgenţe, înainte de splenectomie)
     Avantaje: răspuns prompt în câteva zile
     Dezavantaje: cost ridicat, efect tranzitoriu
     Indicaţii
       Urgenţe
       Înainte de splenectomie
       La copiii cu PTI acută
   - **Alcaloizii de vinca roseea** (blochează SRE din splină)

Vinblastin în perfuzie i.v. lentă
Transfuzie de trombociţi incubaţi cu vincristin
Dezavantaje: toxicitate neurologică, efect tranzitoriu

Tratamentul imunosupresor

- Ciclofosfamidă + metilprednisolon în doze mari (500mg/zi)
- Ciclofosfamidă
- Imuran ± prednison sau metilprednisolon 1 mg/kg/zi
  - Răspuns la 15% din cazuri

Tratamenul imunosupresor este considerat un tratament de linia a doua, atunci când corticoterapia, splenectomia şi blocajul SRE sunt ineficiente sau contraindicate.

Scanned with OKEN Scanner

Situaţii speciale

PTI la copii: în general benignă şi autolimitată
- Indicaţiile tratamentului
  - Trombociţi < 20.000 şi sindrom hemoragipar
  - Trombocitopenie cu durata de peste 6 luni
  - PTI cronică
- Tratament
  - Corticoizi p.o. sau i.v. (prednison, metilprednisolon) 1mg/kg
  - Ig anti D i.v.
  - IgG i.v.

PTI în sarcină
- Înainte de naştere cu 14 zile prednison sau metilprednisolon 30 mg/zi.
- Dacă numărul de trombociţi ai fătului este sub 50.000: secţiune cezariană.

PTI în infecţia cu HIV
- Corticoterapia creşte incidenţa infecţiilor, deci este contraindicată.
- Se recomandă splenectomia.

Urgenţe în PTI (hemoragii mucoase severe, hemoragie cerebrală)
- Prednison sau metilprednisolon 100 mg iniţial apoi 25 mg/6 ore.
- Transfuzii de masă trombocitară IgG i.v.

PTI medicamentoasă
- Întreruperea administrării medicamentului.
- IgG i.v.
- Plasmaferează.

PTI secundare (colagenoze, limfoproliferări maligne)
- Tratamentul este identic cu cel din PTI cronică.
- În PTI din LED valoarea splenectomiei este discutabilă.
- În PTI secundare câteodată se impune şi o atitudine aparte pentru trombopenia imună.

SINDROMUL EVANS

Asociere PTI + AHAI
- Idiopatic
- Secundar: limfoproliferări, boli autoimune
- Tratament
  - Identic cu cel al PTI, AHAI

Imunopanditopenia
- AHAI + PTI + granulocitopenie imună
- De obicei secundară
- Tratament
  - Identic cu al PTI, AHAI, neutropenie imună

Scanned with OKEN Scanner

GRANULOCITOPENIA IMUNĂ

Clasificare
- Posttransfuzională
- Postgravidică (la nou născut)
- Idiopatică
- Secundară: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindrom Evans, sindrom Felty, medicamentoasă

- Antigenul ţintă: NA2, ND1
- Neutrofilul posedă receptori: pentru Fc, pentru C3b şi Cb5
- **Anticorpul: IgG**
- **Tratament:**
  - Granulocitopenia posttransfuzională şi gravidică: nu necesită tratament
  - Granulocitopenia imună idiopatică: nu necesită tratament
  - Neutropenia autoimună secundară: tratamentul bolii de bază (boala de colagen) corticoizi, imunosupresoare

Indicaţia CT este restrânsă la neutropeniile imune secundare din bolile de colagen, în care se tratează boala de bază

ERITROBLASTOPENIA PURĂ (PRCA)

Clasificare
1. Dobândită: a) acută şi b) cronică
2. Congenitală

1.a). Eritroblastopenia pură dobândită forma acută
Crizele aplazice din AHAI
Eritroblastopenia pură tranzitorie a copilului
Infecţii cu parvovirus B19
Medicamentoasă

1.b). Eritroblastopenia pură dobândită forma cronică
Asociată cu timom
Neasociată cu timom (boli mieloproliferative cronice, limfoproliferări cronice)

Tratament
- Substituţie cu masă eritrocitară
- Tratament imunosupresor
  - **Corticoizi în doze mari – metilprednisolon 100-500 mg/zi**
  - Globulina antitimocitară
  - Ciclosporina
  - Citostatice (CPM, Cib)

Scanned with OKEN Scanner

Eritroblastopenia pură (PRCA) imună este o entitate rară, majoritatea formelor clinice fiind secundare unor boli virale sau afecţiuni limfo- sau mieloproliferative cronice; CT are indicaţie în asociere cu imunosupresoare (ciclosporina).

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ AMEGACARIOCITARĂ PURĂ DOBÂNDITĂ

Etiologie
- Infecţii
- Substanţe toxice
- Deficit de citokine
- Supresia celulară a megacariopoiezei
- Debut de AA

Tratament
- Substituţie
- Imunosupresie
- Corticoizi: metilprednisolon 100-500 mg/zi, singur sau în asociere cu: CPM, GAT, CSA

ANEMIA APLASTICĂ (AA)

Se caracterizează prin pancitopenie cu grade diferite de hipocelularitate medulară. Poate fi congenitală (anemia Fanconi) sau dobândită (idiopatică sau secundară).

ETIOLOGIE
- Idiopatică (supresia imună a celulei stern)
- Secundară: substanţe chimice, infecţii, radiaţii ionizante, HPN, hemopatii maligne, GVHD

PATOGENEZA

A. Anomalii intrinseci ale celulei stem
   1. Depleţia celulei stem
   2. Celula stem anormală: capacitate redusă de autoreînnoire, dezechilibru între autoreînnoire şi diferenţiere

B. Supresia imună a celulei stem
   1. Umorală (prin anticorpi)
   2. Celulară (prin limfocite T supresoare)
   3. Mediată de citokine (IFNγ, TNFα, IL2)

C. Anomalii ale micromediului hematopoietic

D. Deficit cantitativ sau calitativ al factorilor de creştere hematopoietici.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL AA SEVERE

Anemia aplastică este una dintre cele mai importante indicaţii ale CT.

1. **Imunosupresie**
   - Metilprednisolon: 100 mg/kg ziua 1-7, 50 mg/kg ziua 8-14, apoi scăderea progresivă a dozelor →răspuns 30-40%.
   - Globulina antilimfocitară sau antitimocitară: 5 mg/kg/zi x 5 zile
   - Ciclosporina A: 3-7 mg/kg cu monitorizarea concentraţiei serice
   - Factori de creştere hematopoietici GMCSF
   - Asociere: CAT + CSA + Corticoizi + GMCSF
   - Corticoizii în scopul prevenirii bolii serului (prednison sau metilprednisolon 1 mg/kg/zi timp de 7 zile începând din ziua 5 de tratament)
   - Rezultate:
     - 50-70% remisiuni, majoritatea parţiale
     - Răspuns tardiv
     - Boli clonale secundare (SMD 9%, LA 6%)
     - Reşute 35%
2. **Transplantul allogenic de măduvă osoasă**
   - Indicat la pacienţi tineri (sub 40 ani) cu donator compatibil
   - 72-90% remisiuni (în funcţie de istoricul transfuzional)
3. **Androgenii – valoare limitată**
4. **Splenectomia**
   - În caz de tratament imunosupresor cu răspuns incomplet.

SCHEMA GENERALĂ DE TRATAMENT

a) **Pacienţi < 20 ani**, donator HLA identic familial
   Pacienţi de orice vârstă cu donatori gemeni univitelini
   – Transplant medular

b) **Pacienţi 20-50 ani**
   – Imunosupresie
   Lipsa de răspuns sau reşută; pacient cu donator HLA identic familial
   – Transplant medular

c) **Pacienţi fără donator** HLA identic familial
   – Imunosupresie

d) **Pacienţii fără criterii de AA severă**
   – Imunosupresie

e) **Pacienţi < 30 ani fără răspuns la imunosupresie, fără donator familial**
   – Transplant de la donator compatibil nefamilial.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA GREFĂ CONTRA GAZDĂ (GHVD)

PATOGENEZA

Limfocite (Ly) donor + Antigene histocomp minore recipient →diviziune, maturare →Ly T helper, T citotoxic →leziuni mediate de celule NK şi monocite.

Ly T mature →forma acută a bolii

Ly T imature (se maturează în recipient) →forma cronică

Forma acută

Apariţie în 2-4 săptămâni

Factori favorizanţi: vârsta, stadiul bolii, infecţii, sexul, compatibilitatea

Manifestări clinice

- Rash cutanat maculo-papular, epidermoliză
- Colici abdominale, diaree
- Afectare hepatică

Această boală, cu formele sale, acută şi cronică, este o tragedie, dar în acelaşi timp este şi un lucru benefic, pentru că reacţia grefă contra gazdă este şi reacţia grefă contra leucemie, grefă contra limfom ş.a.m.d., dar aceste forme severe de boală necesită terapie

Tratament – forma acută

Metilprednisolon 1-2 mg →20 mg/kg/24h

Ciclosporină ± Metilprednisolon

Globulină antitimocitară – în caz de eşec al corticoterapiei

Profilaxie

- Imunosupresie
  - MTX
  - CSA
- Depleţia ly T din grefon
- A.c. monoclonali anti CD8

Scanned with OKEN Scanner

Forma cronică

Apariţie: luna a 3-a posttransplant
Frecvenţa: 30-40%
Manifestări clinice: eritem reticulo-papulo-scuamos →sclerodermie, lichen plan, afectare glandulară, afectare hepatică, conjunctivită, uveită, miozită

Tratament – de durată
- CSA + corticoizi în zile alternative (prednison, metilprednisolon)
- Iradiere limfoidă totală
- Thalidomidă

HISTIOCITOZA CU CELULE LANGERHANS
(Histiocitoza X)

- **Denumire**
  - Până în 1985 – „Histiocitoza X"
  - Din 1985 – „Histiocitoza cu celule Langerhans" (HCL)
  - Etiopatogeneză necunoscută:
    Rolul GM – CSF în stimularea celulelor Langerhans?
    Proces reactiv la un stimul necunoscut?
    Boală neoplazică? (clonalitatea celulelor Langerhans din leziune)

- **Leziunea histologică**

Granulom: histiocite, eozinofile, limfocite, celule gigante, neutrofile, plasmocite, celule Langerhans
Evoluţie spre necroză, modificări xantomatoase şi fibroză.

- **Clinic**
  - *Forme clinice:* – acute
    – indolente
  - **Clasificarea clinică**
    Tradiţională: – Boala Hand Schüller Christian
    – Boala Letterer – Siwe
    – Granulomul eozinofil

    Actuală: – Granulom eozinofilic unifocal (tratament chirurgical sau iradiere)
    – Granulom eozinofilic multifocal
    – Histiocitoza acută diseminată (tratament sistemic)

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

- Leziuni unice: – Chirurgie
  – Radioterapie
- Leziuni multiple: – Corticosteroizi
  Metilprednisolon, prednison 1-2 mg/kg
  Răspuns 50%
  – Citostatice: – Monochimioterapie
  – Polichimioterapie
  – Imunosupresoare: Ciclosporina
  – Allo – BMT

PURPURA SCHÖNLEIN – HENOCH

Etiopatogeneza: Procesul pare să fie amorsat de un factor infecţios. Se constată:
– Depozite IgA: - arteriole cutanate
- mezangiu glomerular
– Complexe imune circulante IgA
– Anticorpi tip IgG anti antigen celular mezangial

Clinic:
– Colici abdominale
– Nefrită
– Artrită
– Purpură

Tratament

- **Corticosteroizi:** Indicaţii: – În vasculita gastrointestinală
  – În nefrită
  Mecanism de acţiune: – Antiinflamator
  – Imunosupresor
  Doza: Prednison 0.5-1 mg/kg
  Metilprednisolon 0.4-0.8 mg/kg
  Durata: 2 săptămâni
- **Antibiotice**
- **Imunosupresive:** – Imuran
  – Ciclofosfamidă
- **Anticoagulante**

Scanned with OKEN Scanner

PURPURA HIPERGAMAGLOBULINEMICĂ

Forme clinice: • Primare
• Secundare: - Sindrom Sjögren
- LED
- Neoplazii

Clinic: • Purpură palpabilă
• Artralgii
• Febră
• Edem

Tratament: – Corticosteroizi
Indicaţii: Forme severe
Doze: Prednison 0,5 mg/kg
Metilprednisolon 0,5 mg/kg
– Plasmafereză
– Hydroxyclorochină

PURPURA CRIOGLOBULINEMICĂ

Manifestările clinice apar după expunere la frig. Purpura este localizată frecvent la nivelul membrelor inferioare.

Forma clinică: • Esenţială
• Secundară (limfoproliferări hepatice)

Manifestări clinice: • Purpură
• Artralgii
• Neuropatie
• Boală renală

Tratament: – Interferon (în cazurile HCV +)
– Plasmafereză
– Imunosupresie
– Corticosteroizi: efect favorabil pe: - purpură
- artralgie
- simptome generale
Doze: Prednison 0,3-0,5 mg/kg
Metilprednisolon 0,2-0,4 mg/kg

Scanned with OKEN Scanner

AFECŢIUNI CU INDICAŢII RESTRÂNSE DE CORTICOTERAPIE

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ

Patogeneza:
Deficit GPI → Deficit de DAF
⇒ sensibilitate la liza mediată de complement
→ Deficit de MIRL

Tratament:
A. Transplant de celule stem
B. Steroizi androgeni
C. Corticosteroizi: - Prednison sau metilprednisolon 15-40 mg/2 zile
- Prednison sau metilprednisolon 1-2 mg/kg în crizele de hemoliză
- Transfuzii de masă eritrocitară spălată, deglicerolizată
D. Fier
E. Profilaxia şi tratamentul trombozelor

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală benignă a celulei stem hematopoietice. Deficitul constă în absenţa dobândită a „ancorei" glicozil fosfatidil-inozitol care fixează diferite structuri pe membrana eritrocitară, printre care DAF (*decay accelerating factor* – factorul de accelerare a degradării complementului) şi MIRL (inhibitorul membranar al lizei reactive).

Consecinţa este susceptibilitatea celulelor sanguine la acţiunea litică a complementului.

Nu se ştie exact mecanismul, dar CT are un efect favorabil atât în formele cronice cât mai ales în crizele acute de hemoliză din HPN.

HEMOFILIILE

Hemofiliile sunt coagulopatii compensate caracterizate prin absenta factorului antihemofilic VIII (hemofilia A) sau IX (hemofilia B).
- Tratamentul de bază – substituţia
- Corticoterapia
  Prednison 30-40 mg/zi sau
  Metilprednisolon 24-32 mg/zi 5-7 zile
  - Hemartroze
  - Hematurii
  - Hemofilici cu anticorpi (în asociere cu imunosupresoare)

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aapo MS. Pharmacological treatment of chemotherapy-induced emesis III. Cortico-steroids in antiemetic therapy: Current status and future prospects. (Diaz Rubio E and Martin M eds). Creaciones Elba S.A. Madrid, 1992; pp 133-145.
2. Ciocâlteu Alexandru, Corticoterapia anilor 2000, Editura InfoMedica 1998
3. Coliţă D., Tratat de Medicină Internă. Hematologie, Editura Medicală, Bucureşti, 1999
4. Colombat Ph., Binet Ch., Desbois I., Lamagnere J.P., Hematologie Practique. Doin Editeurs 1991
5. Jandil HM, Blood, Little Brown Co., 1996
6. Mazza JL. M.D., Manual of Clinical Hematology, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
7. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med;* 332: 125
8. Tsavaris N, Mylonakis N, Bacoyiannis C, et al. Comparison of ondansetron versus cisplatin-containing chemotherapy. *J Pain, Symptom Manage.* 1994; 254-258.
9. Williams W.J. Hematology. McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1996
10. Wintrobe's – Clinical Hematology (9th edition) – Lea & Febiger, Philadelphia 1993

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

NEFROLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. ALEXANDRU CIOCÂLTEU

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

În afecţiunile renale, corticoterapia a fost utilizată după 1960. De la indicaţii restrânse (glomerulopatii cu leziuni minime) s-a ajuns la administrarea preparatelor clasice de cortizon în toate glomerulopatiile, în unele cazuri de insuficienţă renală acută, chiar în pielonefrita cronică. Oscilaţiile în decizia terapeutică – abţinere sau recomandare în majoritatea nefropatiilor – s-au datorat cunoaşterii încă incomplete a mecanismelor de acţiune ale cortizonului şi eficienţei diferite a diverselor preparate. Nu de puţine ori s-au obţinut mai curând efecte secundare decât benefice. O componentă a reacţiei sistemice la un stres major (volemic, septic, inflamator etc.), respectiv hipercortizolemia, nu poate remite decât o parte a tabloului clinic şi anatomopatologic din nefropatii.

Glomerulopatiile acute sau acutizările unor glomerulopatii cronice, transplantul renal reprezintă azi indicaţii ale corticoterapiei, mai ales ale noilor preparate cu acţiune imunodepresoare-antiinflamatoare semnificativă. Corticoterapia nu este o terapie etiologică în nefropatii; efectul imunomodulator este discutabil, bazându-se pe rezultatele reacţiei inflamatorii; corticoterapia este utilă în stadiul actual al cunoaşterii medicale, deşi cuantificarea efectelor sale este grosieră, iar mecanismele de acţiune ale preparatelor cortizonice sunt abia în curs de descifrare.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia în sepsis şi ARDS/MODS

Dr. Maria Mănescu
Clinica de Nefrologie şi Hemodializă
Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti

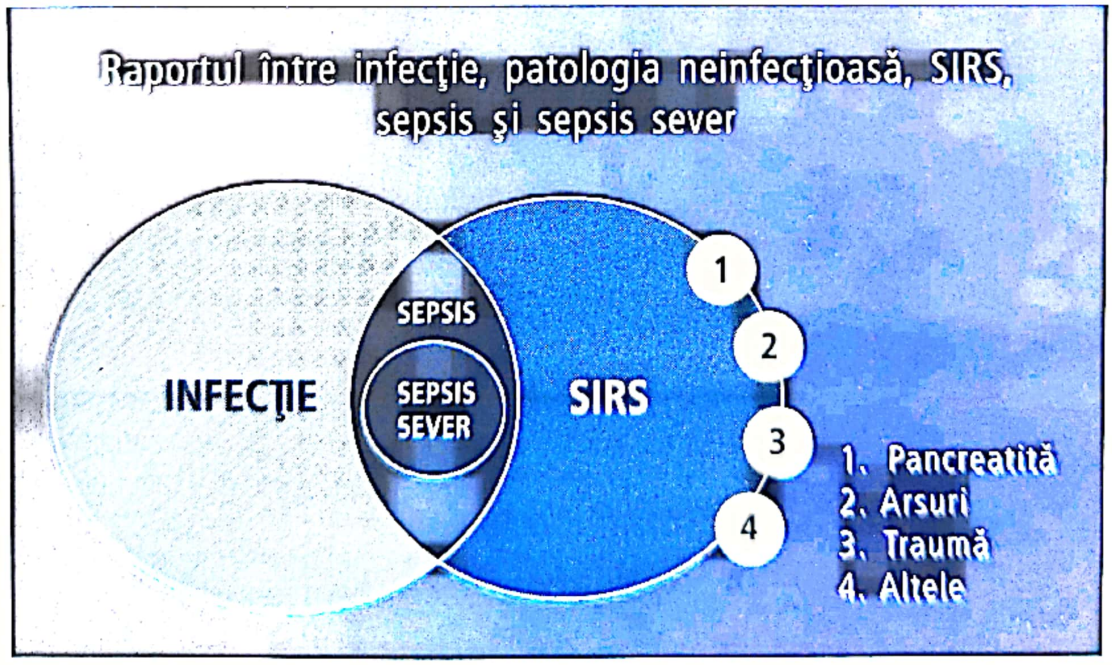
Scanned with OKEN Scanner

SEPSIS

- incidenţă crescută (>750.000 cazuri/an în USA) şi în creştere (sensibilitate diagnostică, pacienţi imunocompromişi, proceduri invazive, rezistenţa microorganismelor, creşterea populaţiei vârstnice);
- etiologie – sindrom complex care poate complica infecţii cu orice localizare; cel mai frecvent punct de plecare – sfera urogenitală; cea mai frecventă cauză – germeni G+ şi G- cu frecvenţă egală; infecţii fungice; alte microorganisme;
- mortalitate: 20% sepsis; 25% sepsis sever; 50% şoc septic;

Sepsisul sever este o entitate clinică gravă, al cărei tratament implică importante resurse materiale. Interesul pentru studiul fiziopatologiei sepsisului este justificat atât de incidenţa crescută (statisticile americane raportează cca 2.000 cazuri noi/zi, numărul total de cazuri din lume nefiind cunoscut), cât şi de prognoza unui număr şi mai mare de cazuri în viitor (preponderent prin creşterea populaţiei vârstnice, prin supravieţuirea prelungită în boli severe, creşterea numărului de pacienţi cu imunodepresie, creşterea sensibilităţii diagnostice, dezvoltarea procedurilor invazive de diagnostic şi tratament, rezistenţa microorganismelor la drogurile existente).

O altă problemă este legată de faptul că, deşi arsenalul terapeutic în sepsisul sever s-a îmbunătăţit semnificativ în ultimii ani, mortalitatea continuă să fie extrem de mare (până la 50% în sepsisul sever), ceea ce justifică cercetările extensive ale momentului, în încercarea de a descoperi veriga lipsă care ar permite ameliorarea prognosticului vital în acest tip de patologie.



Iniţial, se considera că sepsisul reprezintă un răspuns inflamator sistemic la o agresiune infecţioasă. În timp s-a constatat că sepsisul este mai mult decât inflamaţie, la aceasta adăugându-se diateza protrombotică şi defectul de fibrinoliză. În progresie, sepsisul conduce la disfuncţie multiplă de organ şi exitus.

Scanned with OKEN Scanner

Criterii ACCP/SCCM - Conferința de Consens, 1992

- **Infecție** = proces caracterizat prin răspunsul inflamator la prezența microorganismelor la nivelul unui țesut în mod normal steril
- **Bacteriemie** – prezența bacteriilor vii în curentul sanguin
- **SIRS** = răspunsul inflamator sistemic la agresiuni variate (infecțioase/neinfecțioase). Criterii de diagnostic – 2 sau mai multe din: T > 38°C sau < 36°C; AV > 90/min; FR > 25/min sau $paCO_2$ < 32 mmHg; leucocite > 12000/mm^3 sau < 4000/mm^3 sau > 10% PMN nesegmentate.
- **SEPSIS** = SIRS + evidența etiologiei infecțioase (probe microbiologice, răspuns inflamator. CRP > 50 mg/l, PCT > 0,5 ng/ml)
- **SEPSIS SEVER** = SIRS + disfuncție de organ (cel puțin unul), hipotensiune, hipoperfuzie – acidoză lactică, oligurie, alterare mentală
- **ȘOC SEPTIC** = hipoTA (TA < 90 mmHg) care nu răspunde la resuscitare volemică, cu hipoperfuzie secundară
- **MODS** – disfuncție organică multiplă care necesită intervenție externă pentru menținerea homeostaziei

Un prim pas, necesar în standardizarea ulterioară a terapiei, a fost definirea termenilor utilizați, ceea ce a permis încadrarea mai corectă a pacienților în diferitele grupuri de risc (Conferința de consens ACCP/SCCM 1992). S-a creat astfel algoritmul care descrie modalitatea de evoluție a unei infecții.

SEPSIS SEVER – TRATAMENT STANDARD

- Control sursă
- Antibiotice
- Suport hemodinamic
- Ventilație mecanică
- RRT
- Sedare/analgezie
- Nutriție adecvată
- Suport hematologic
- Alte măsuri suportive

De-a lungul timpului, „gold standard" (standardul de aur) în terapia sepsisului sever a rămas același, dar pe primul loc continuă să se situeze controlul sursei, în absența acestuia celelalte măsuri fiind sortite eșecului. Terapia de susținere exogenă a funcțiilor vitale (ventilația mecanică, suppleerea renală extracorporeală, umplerea volemică și vasopresoarele etc.) rămân tehnici importante pe parcursul evoluției bolii.

CORTICOTERAPIA ÎN SEPSIS – O „NOUĂ" PROVOCARE?

Scanned with OKEN Scanner

Progresele din ultimii ani în fiziopatologia inflamaţiei şi reevaluarea datelor statistice adunate de-a lungul timpului au redeschis subiectul terapiei cortizonice în sepsis. Privind sepsisul ca pe un răspuns inflamator al organismului, interesul faţă de unul din principalii antiinflamatori endogeni – cortizonul – pare justificat. După 40 de ani de utilizare a cortizonului, cu rezultate mai mult sau mai puţin cuantificabile, ne aflăm în faţa unei întrebări: Corticoterapia în sepsis – o „nouă" provocare?

Anii '60 – administrare cortizon în doze mari – creştere supravieţuire în sepsis
* *Schumer 1976* – scădere mortalitate cu 25% în sepsis post administrare MP în doze mari

Anii '80 – descurajează corticoterapia în sepsis şi MODS
* *Cronin, Cook et al, 1995* – metaanaliza studiilor despre corticoterapie în sepsis (1966 –1993)
  - glucocorticoizii cresc mortalitatea în sepsis
  - NU există beneficiu în şocul septic
  - NU există diferenţă statistic semnificativă a procentului de infecţii secundare corticosteroizilor (CS) versus placebo – dar trend ascendent al mortalităţii prin această complicaţie
  - creştere nesemnificativă a incidenţei sângerărilor digestive
* *Lefering & Neugebauer, 1995* – metaanaliza trialurilor controlate – terapie MP doze mari, administrat precoce în sepsis, durată scurtă (< 24 ore)
  - CS fără efect asupra mortalităţii globale
  - uşor efect pozitiv în sepsis cu G–
  - nu există diferenţe în evoluţie la administrarea dozei mici versus doză mare

Revăzând principalele studii publicate de-a lungul anilor, se remarcă diferenţe semnificative între rezultatele fiecăruia. Studiul lui Schumer (1976) este cunoscut ca cel care raportează cele mai spectaculoase rezultate în terapia cu doze mari de cortizon a pacienţilor septici. Metaanalizele efectuate ulterior, cu scopul de a unifica metodologia şi criteriile de includere, targetul final etc., descurajează terapia cortizonică în doze mari şi arată că majoritatea studiilor care raportau efecte pozitive erau grevate de deficienţe de metodologie şi standardizare. În 1995, Lefering & Neugebauer remarcă un uşor efect pozitiv al corticoterapiei cu metilprednisolon (MP) administrat în doză mare, unică, precoce la pacienţii cu sepsis cu germeni Gram negativi.

1992 – Consens al Asociaţiei Americane de Boli Infecţioase - elaborează un ghid care recomandă evitarea corticoterapiei în sepsis (EXCEPŢIE - ARDS cu *Pneumocystis carinii*, profilaxia emboliei grăsoase, meningita, febra tifoidă).

2000 – biologie moleculară – dovedeşte mecanismul de acţiune al GC – evidenţiază efectul benefic al CS în SEPSIS/MODS/ARDS

Scanned with OKEN Scanner

Guideline-ul de consens al Asociaţiei Americane de Boli Infecţioase recomandă evitarea corticoterapiei în sepsis şi menţine ca indicaţii de excepţie detresa respiratorie cu *Pneumocystis carinii,* profilaxia emboliei grăsoase, meningita şi febra tifoidă.

Anul 2000 – prin studii de biologie moleculară – aduce noi date asupra mecanismului de acţiune al glucocorticoizilor la nivel celular şi readuce în atenţie posibilitatea existenţei unui efect benefic al corticoterapiei în sepsis/MODS/MSOF.

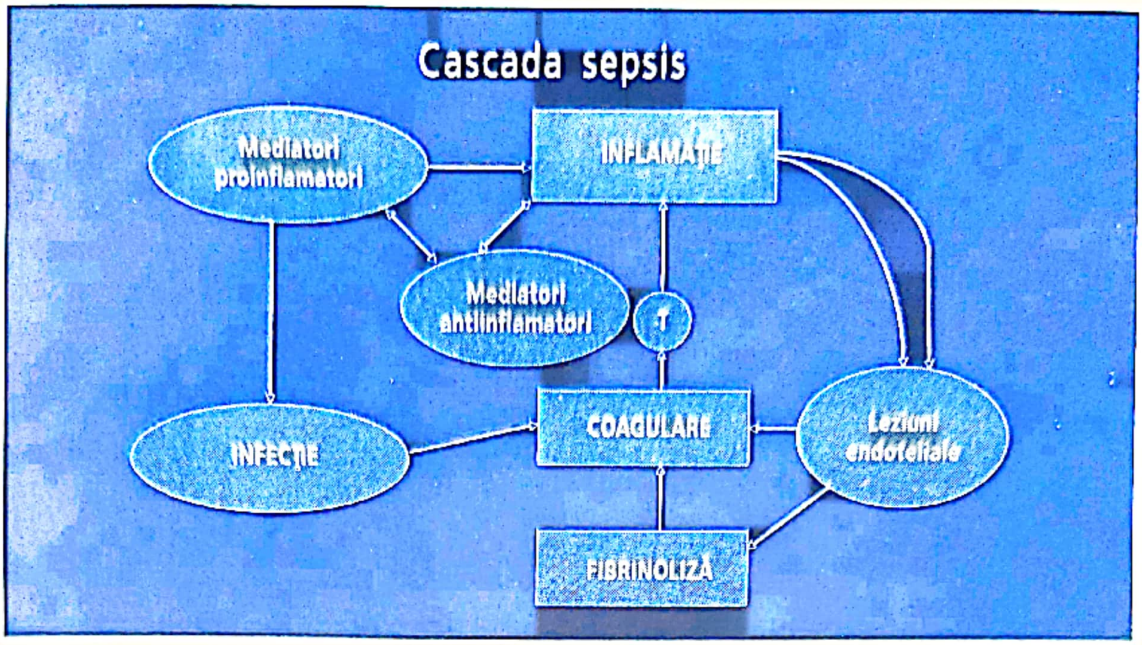
EFECTE ANTIINFLAMATOARE ALE GC ASUPRA MEDIATORILOR INFLAMAŢIEI

- **Citokine**
  - **inhibă producţia IL-1** (promotor al PGE şi colagenazei), IL-2 şi IL-3 (factori de stimulare pentru LfT), IL-6 şi IL-8 (factori chemotactici);
  - **inhibă expresia TNF,** NK activity, MIF, PAF, IFN, CSF
- **Eicosanoizi** – previne sinteza şi/sau eliberarea acidului arahidonic şi a metaboliţilor săi proinflamatori care, pe calea lipo- şi ciclooxigenazei duc la vasoconstricţie pulmonară şi creşterea permeabilităţii vasculare – ARDS;
- **Moleculele de adeziune** la suprafaţă – inhibă expresia ELAM–1 şi ICAM-1 de către celulele endoteliale activate (molecule cruciale pentru adeziunea neutrofilelor la sediul reacţiei inflamatorii);
- **Histamină** – supresia sintezei şi a eliberării din mastocite şi bazofile;
- **Imunoglobuline** – inhibă producţia de Ig policlonale; reduc sinteza de IgE specifice;
- **Proteaze neutre** – reducere dramatică a activatorului plasminogenului şi a colagenazei;
- **Bradikinina** – inhibă producţia acestui vasodilatator potent care creşte permeabilitatea vasculară la sediul inflamaţiei şi promovează eliberarea acidului arahidonic şi a metaboliţilor săi.

Ştim despre glucocorticoizi că au efect antiinflamator prin acţiunea asupra mediatorilor inflamaţiei: citokine, eicosanoizi, molecule de adeziune la suprafaţă.

De asemenea, au acţiune asupra mecanismului de sinteză şi eliberare de histamină, pe imunoglobuline, proteaze neutre şi bradikinină.

Scanned with OKEN Scanner



Triada: inflamaţie, diateză protrombotică şi defect de fibrinoliză pare a fi promotorul cel mai important al morbidităţii şi mortalităţii din sepsis. O dată declanşată cascada sepsisului sever, evoluţia pare să devină independentă, la un moment dat, de procesul infecţios subiacent.

FIZIOPATOLOGIA SEPSISULUI – stadializare

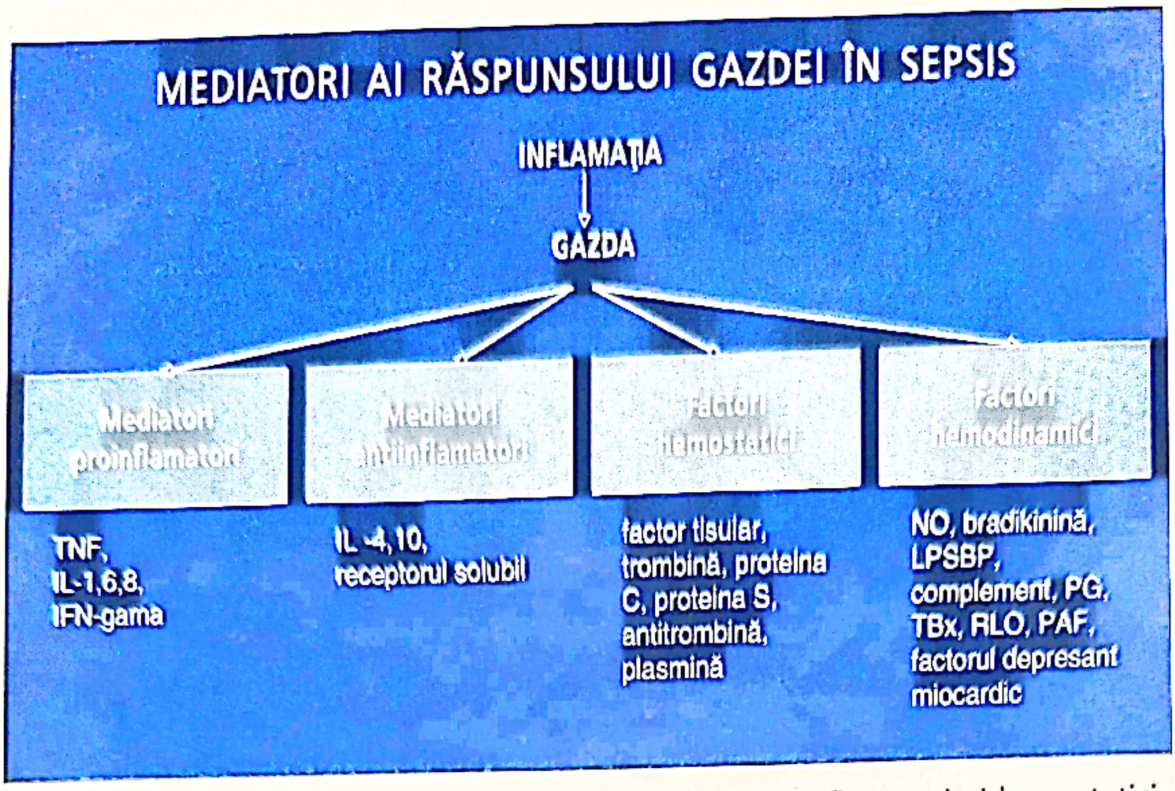
STADIUL I – injuria infecţioasă
STADIUL II – răspunsul sistemic iniţial
STADIUL III – răspunsul sistemic exagerat
STADIUL IV – reacţia antiinflamatoare compensatorie
STADIUL V – insuficienţa imunomodulării – deactivarea monocitară

Componentele răspunsului la sepsis includ factori bacterieni şi ai gazdei, citokine şi alţi mediatori, elemente celulare şi proteine hemostatice. Bone et al. propun 5 stadii evolutive în fiziopatologia sepsisului.

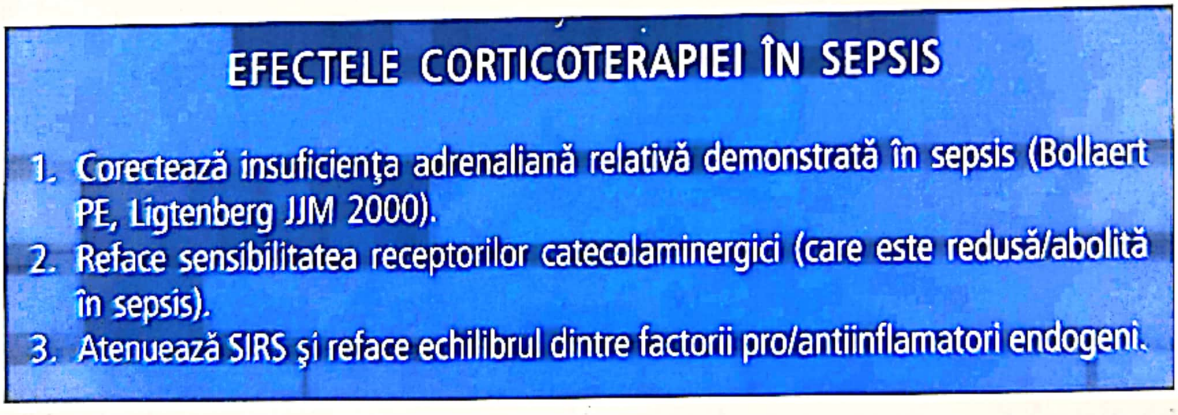
În această stadializare s-a pus pentru prima dată problema raportului dintre agresiunea infecţioasă şi amplitudinea răspunsului gazdei. În stadiile iniţiale organismul încearcă să menţină inflamaţia la nivel local. În stadiul III, nereuşind să oprească inflamaţia la nivel tisular, răspunsul sistemic exagerat este responsabil ulterior de amorsarea reacţiilor ce duc la şoc septic şi disfuncţie multiplă de organ. Eliberarea masivă de mediatori şi citokine proinflamatorii produce manifestările din SIRS: febră/hipotermie, tahicardie, tahipnee, leucocitoză/leucopenie/deviere la stânga a formulei leucocitare. Stadiul IV corespunde unei reacţii antiinflamatorii compensatorii din partea organismului. În anumite circumstanţe, secreţia de citokine poate fi inadecvată. Producţia excesivă de citokine contrareglatoare duce la „sindromul de răspuns antiinflamator compensator" (CARS). Această entitate poate fi recunoscută prin scăderea (<30%) expresiei HLA-DR pe monocite şi o capacitate diminuată a monocitelor de a produce citokine inflamatorii de tip TNFα şi IL-6. Aceasta conduce la o paralizie imună relativă şi predispune pacientul la persistenţa infecţiei primare sau chiar la suprainfecţie. De remarcat faptul că administrarea de citokină inflamatorie IFNγ la pacienţi cu un răspuns predominant tip CARS poate restabili funcţia monocitară şi reactivitatea imună.

Stadiul V este stadiul final de evoluţie, în care se produce deactivarea monocitară şi eşecul oricărei terapii.

Scanned with OKEN Scanner



Răspunsul gazdei în sepsisul sever este modulat de mediatori inflamatori şi hemostatici. În mod normal, concentraţiile primelor citokine (pro- şi antiinflamatorii) sunt mult mai mari decât cele din circulaţia sistemică; citokinele proinflamatorii vor produce simptome sistemice la pacienţii cu infecţie severă. Apariţia semnelor clinice de inflamaţie sistemică semnalează incapacitatea de control al infecţiei la nivel local. Principalele citokine proinflamatorii responsabile de acest proces sunt TNF-α, IL-1, IL-6 şi IFN-γ.



Anul 2000 aduce câteva noi „certitudini" în ceea ce priveşte corticoterapia în sepsis.

1. Corticoterapia corectează insuficienţa adrenală relativă demonstrată în sepsis – studiul lui Bollaert din 2000 demonstrează efectul benefic la grupul de pacienţi la care s-a constatat un grad de insuficienţă adrenală.

2. În ceea ce priveşte sensibilitatea receptorilor catecolaminergici – care este redusă/abolită în sepsis – studiile momentului sunt centrate pe demonstrarea capacităţii GC de a reface această sensibilitate.

3. Ne aflăm în proximitatea unui nou răspuns privind efectele corticoterapiei, după o lungă perioadă în care am administrat GC fară să ştim de ce; în şocul septic – în care cortizolemia şi concentraţia de ACTH sunt predominant crescute – organismul nu reuşeşte să controleze inflamaţia utilizând sistemul antiinflamator endogen reprezentat de cortizon.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa adrenală relativă = ameliorare clinică şi hemodinamică rapidă a pacienţilor vasopresor-dependenţi după administrarea de minim 300 mg hidrocortizon (sau echivalent)/zi.

Diagnostic – test la Synacthene 250 micrograme sau 1 microgram

Deşi noţiunea de insuficienţă adrenală relativă în şocul septic este acceptată de majoritatea clinicienilor, nu s-a ajuns la un consens privind metoda de diagnostic. Definiţia este una bazată pe criterii clinice; încercarea de a izola grupul de pacienţi fie pe baza testului la Synacthene, fie prin determinarea eozinofiliei sau a calcemiei nu a dat rezultatele aşteptate, concluziile studiilor nefiind coerente; în plus, lipsa dovezilor exacte asupra modului în care GC acţionează în stările inflamatorii prelungite şi severe constituie încă un motiv pentru care această insuficienţă a rămas definită doar pe criterii clinice.

Endotoxine (LPS) → LPSBP → LPS/LPSBP → receptor CD14 monocite macrofage → TNFalfa, IL-1
REZULTAT:
- **febră, leucocitoză, tahicardie, inotropism negativ**
- **creşte permeabilitatea peretelui intestinal**
- **creşte nivelul cortizolului plasmatic**
- **scade rezistenţa vasculară**
- **creşte eliberarea NO din macrofage → vasodilataţie intensă, stază sanguină, leziuni tisulare şi disfuncţie de organ (creşte permeabilitatea endotelială → extravazare lichide, ocluzii vasculare, hipoperfuzie)**

Efectul pozitiv al GC asupra restabilirii/menţinerii tonusului vascular alterat în sepsisul sever este justificat de efectul său asupra oxidului nitric eliberat ca mediator proinflamator.

GC – efecte inhibitorii prin supresia producţiei de citokine + efect cheie în biosinteza de catecoli – influenţează numărul şi statusul funcţional al receptorilor adrenergici (Bollaert et al, 1998)
Interacţiunea catecoli – GC → rol în menţinerea tonusului vascular (în condiţii de stress, epinefrina acţionează paralel cu stimularea axei hipotalamo-hipofizo-corticomprarenaline [HHCSR])
GC inhibă eliberarea RLO din leucocite (PMN, MC) – mecanism transcripţional (100-300 mg HC; inhibiţia e maximă la 2 ore, normală la 24 ore/efectul antiinflamator începe la 1 h şi este semnificativ la 8 ore, de unde raţiunea administrării la 6 ore).

Dandona et al. 1999, LWW

Scanned with OKEN Scanner

Studiul lui Bollaert, din 1998, reuşeşte să demonstreze efectul GC pe producţia de citokine şi influenţa asupra numărului şi statusului funcţional al receptorilor adrenergici, oferind primele date sigure despre utilitatea terapiei cortizonice.

Studiul lui Dandona din 1999 (asupra eliberării radicalilor liberi de oxigen din PMN şi monocite la pacienţii cu şoc septic prelungit şi detresă respiratorie) este primul care oferă o raţiune administrării la 6 ore a corticoterapiei în stările critice – demonstrând secvenţa temporală a efectului farmacologic.

Djalli Anane 2001 – studiu randomizat – administrare HC 400 mg/zi, 3 zile – reversibilitate şoc, mortalitate < cu 30%
LPS – scade contractilitatea vasculară la norepinefrină via TNF, IL-1 → NO/ reversibilă
GC – inhibă NOS – blochează eliberare NO → reduce/anulează necesarul de vasopresoare
Insuficienţa adrenală relativă – răspuns redus la NE
– restabilit post administrare GC

D. Anane propune în anul 2001 un studiu prospectiv randomizat cu metodologie corectă, reuşind să demonstreze in vivo şi in vitro că toleranţa cardiovasculară este dependentă de GC în şocul septic, iar vasodilataţia din şocul septic este reversibilă după administrarea de cortizon.

GC inhibă nitric-oxid sintaza (NOS) şi blochează astfel eliberarea de NO (cu efect vasodilatator), reducându-se astfel necesarul de vasopresoare.

Răspunsul redus la norepinefrină în şocul septic poate fi restabilit după administrarea de GC.

În perioada 1998 -2002 majoritatea trialurilor controlate raportează efecte benefice ale administrării GC în şocul septic şi ARDS, constatându-se 3 mari diferenţe faţă de rezultatele anilor anteriori:
- doza şi durata tratamentului (1-2 mg HC/kg/6 ore sau 0,5-2 mg MP/kg/6 ore, minim 3-7 zile)
- momentul administrării (după primele 3-7 zile de evoluţie)
- îmbunătăţirea răspunsului fiziologic

U. Meduri 2000

Care este atunci diferenţa care permite rezultate atât de diferite ale studiilor ultimilor ani? Comparând datele existente şi evidenţa efectului molecular al GC, U. Meduri remarcă principalele diferenţe: doza şi durata tratamentului. Se administrează doze mici/modice, la interval de 6 ore; nu se mai administrează cortizon o dată cu injuria infecţioasă, ci după câteva zile de evoluţie. Studiile de după 1998 remarcă aproape unitar îmbunătăţirea răspunsului fiziologic.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia de apărare a gazdei şi producţia endogenă de GC

SEPSIS – reţea interactivă de căi activate simultan – INFLAMAŢIE, COAGULARE, IMUNITATE, REPARAŢIE TISULARĂ, ACTIVARE axă HHCSR cu producerea GC de către gazdă ca răspuns la o injurie infecţioasă; deşi conferă un avantaj adaptativ gazdei, răspunsul necontrolat şi lipsit de reglaj are efecte deteriorative.

GC inhibă răspunsul gazdei virtual la toate nivelele, iar efectul lor supresiv gradual şi generalizat protejează gazda de hiperreacţie. Efectul se produce relativ întârziat în raport cu injuria iniţială permiţând activarea mecanismelor adaptative adecvate.

Răspunsul la dilema referitoare la incapacitatea axei HHCSR de a răspunde eficient stressului din şocul septic ar putea fi reprezentat de ipoteza că, deşi producţia de GC ca răspuns la injuria infecţioasă este o măsură de adaptare a organismului, lipsa controlului/reglării acesteia poate fi responsabilă de efectele deteriorative semnalate în evoluţia bolii.

SEPSIS – interacţiune între gazdă şi agresiunea infecţioasă

TRATAMENT – orientat către atenuarea virulenţei agresiunii sau creşterea răspunsului de apărare (a imunocompetenţei) – antibiotic, seruri antitoxină, Ac antiTNF, antagonişti de receptor şi Ac anti IL-1, bradikinina, Tbx etc.

2000 - studii de biologie moleculară - reorientează tratamentul către modularea răspunsului gazdei la agresiune. IPOTEZA: răspunsul exagerat la agresiune este cauza eşecului mecanismelor de apărare.

Tratamentul iniţial era orientat către atenuarea virulenţei agresiunii sau creşterea răspunsului de apărare. Rata semnificativă de eşec al terapiei şi studiile ulterioare de biologie moleculară aduc în atenţie ipoteza că modularea răspunsului gazdei la agresiune ar putea fi cheia unor rezultate mai încurajatoare.

IMPORTANŢA DURATEI TRATAMENTULUI CU GC

Studii clinice pentru evaluarea markerilor inflamaţiei în sepsis şi ARDS au concluzionat că tratamentul prelungit cu GC este esenţial pentru reducerea concentraţiei TNFalfa, IL-1, IL-6, PLA2 + creşterea semnificativă a concentraţiei factorilor antiinflamatori IL-4 şi IL-10 (Headley AS, Tolley E, Meduri GU).

În injuria pulmonară acută exprimentală GC reduc edemul şi formarea de colagen (fibroproliferarea) pe durata tratamentului, iar oprirea precoce a terapiei anulează efectele benefice.

Studiile clinice (Briegel et al, 1995) arată că întreruperea prematură a corticoterapiei duce la deteriorare clinică şi rebound PLA, şi CRP, reversibile după reintroducerea tratamentului.

Datele de după 1995 demonstrează efectul benefic al terapiei prelungite în reducerea concentraţiei de citokine inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

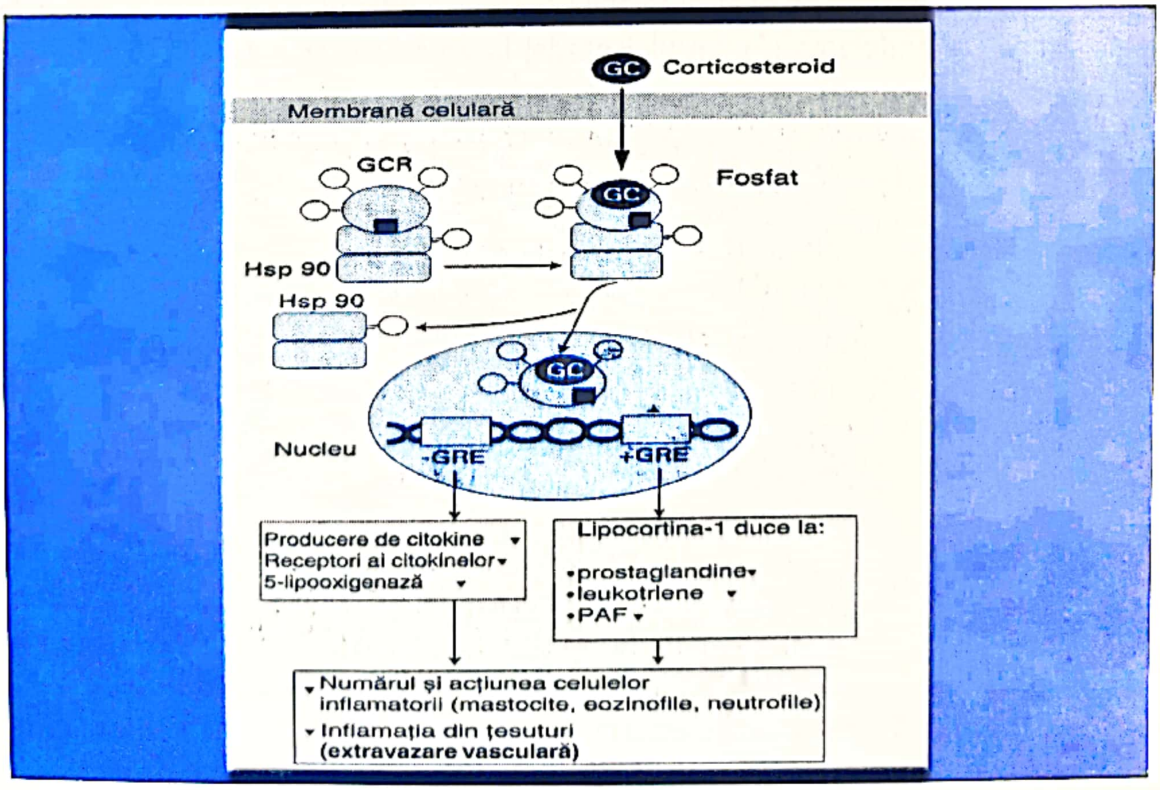
La sediul infecţiei – „comunicare bidirecţională" cu sistemul neuroendocrin → creşterea secreţiei hormonale de către hipofiză şi glandele adrenale.
TNFalfa, IL–1 şi IL–6 periferice activează axa HHCSR independent, cu efect sinergic.
REZULTAT – cresc ACTH şi GC – via GCR citoplasmatic → nucleu → up/down regulation gene variate → produşi care tind să restaureze homeostazia.
Deoarece receptorul exercită controlul final asupra expresiei pertinente a genei → orice proces care afectează capacitatea sa de legare, transportul în nucleu (sediul transcripţiei), numărul, conformaţia sau interacţiunea cu alţi transcriptori va afecta şi răspunsul celulei la GC şi, din punct de vedere clinic, şi răspunsul individual la administrarea de GC.

Examinând sistemul cibernetic de reacţie a organismului, se individualizează observaţia că receptorul exercită controlul final asupra expresiei pertinente a genei, iar orice lezare a acestuia va afecta, în final, răspunsul individual la administrarea de GC. Este momentul în care studiul molecular al activităţii receptorilor pentru GC devine semnificativ.

GC atenuează SIRS şi refac echilibrul între factorii pro/antiinflamatori

Mecanism – GC mediază transcripţia genelor care codifică proteinele inflamatorii (citokine, enzime, molecule de adeziune)

Ipoteza rolului antiinflamator sistemic, dar şi de modulare a reacţiilor organismului în şocul septic începe să se contureze şi să se demonstreze, o dată cu descoperirea rolului GC în transcripţia genelor care codifică proteinele inflamatorii.



Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune la nivel celular (nuclear) este decodat o dată cu evidenţierea receptorilor (GCR), aceştia promovând efectele ulterioare ale GC. La nivel celular se formează complexele GC-GCR, care intranuclear mediază transcripţia proteinelor proinflamatorii care eliberează ACTH, apoi cortizol.

FACTORUL DE TRANSCRIPŢIE NFkB

- heterodimer (NFkB1 = p50 + RelA = p65)
- reglat prin controlul localizării nucleare – sechestrat intracitoplasmatic legat de IkB (molecula inhibitorie) → eliberat după stimulare celulară → translocare nucleară NFkB → ADN → ARNm → proteine proinflamatorii (TNFalfa, IL–1, IL–6)
- expresie crescută în sepsis – se corelează direct cu mortalitatea (Bohrer et al, 1998)

GC – acţiune la nivelul monocitelor

- **reduc in vitro activitatea nestimulată NFkB, iar in vivo pe cea a LPS – stimulată, în paralel cu reducerea CRP.**
- **induc expresia IkB → inactivare NFkB**

Inhibiţia NFkB reprezintă mecanismul fiziopatologic care explică efectul GC în sepsis şi MODS.

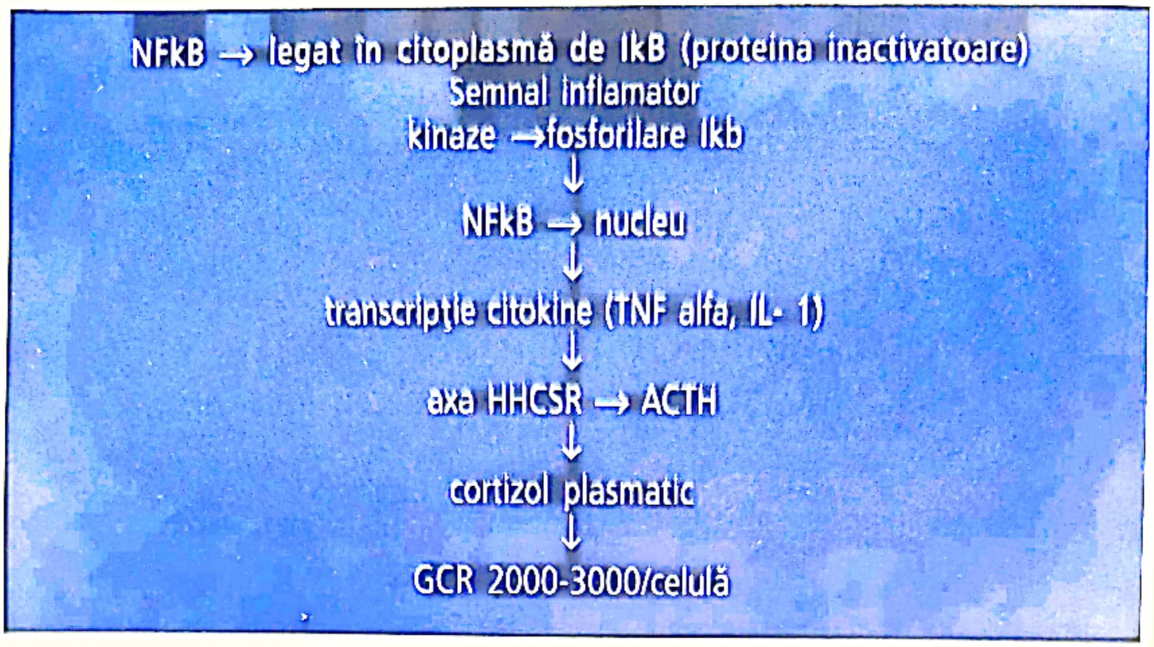
Van Leeuwen et al, 2001, Crit Care Med 29/5, LWW

Un pas important l-a reprezentat descrierea factorului NFkB – cel mai important factor transcripţional pentru expresia maximală a citokinelor proinflamatorii (cuantificat intracelular încă din 1998 – expresie crescută în sepsis – Bohrer et al, 1998). Capacitatea GC de a inhiba NFkB ar reprezenta unul din mecanismele care justifică efectul GC în sepsis; aceste afirmaţii sunt preliminare şi aduc în centrul atenţiei raportul dintre NFkB, complexul GC-GCR, statusul GCR şi efectele ulterioare ale deteriorării acestora.

- SEPSIS/ARDS/MODS – cortizol plasmatic crescut + ACTH plasmatic crescut, DAR niveluri plasmatice TNFalfa şi IL-1 mult crescute ⇒inflamaţie sistemică persistentă! DE CE?
- TNF alfa, IL-1 = cei mai importanţi factori inflamatori
- NFkB = cel mai important factor transcripţional pentru expresia maximală a citokinelor proinflamatorii, a altor gene inflamatorii şi chemokine (52), inclusiv iNOS, TNFalfa, IL-1, IL-8 etc.
- *La nivel celular – GCR este cel mai important downregulator al NFkB şi IL-1.*
- *Activitatea GC este mediată de formarea intranucleară a complexului GC-GCR.*
- *Autoreglarea/reglarea inflamaţiei – controlează în timp concentraţia citokinelor.*

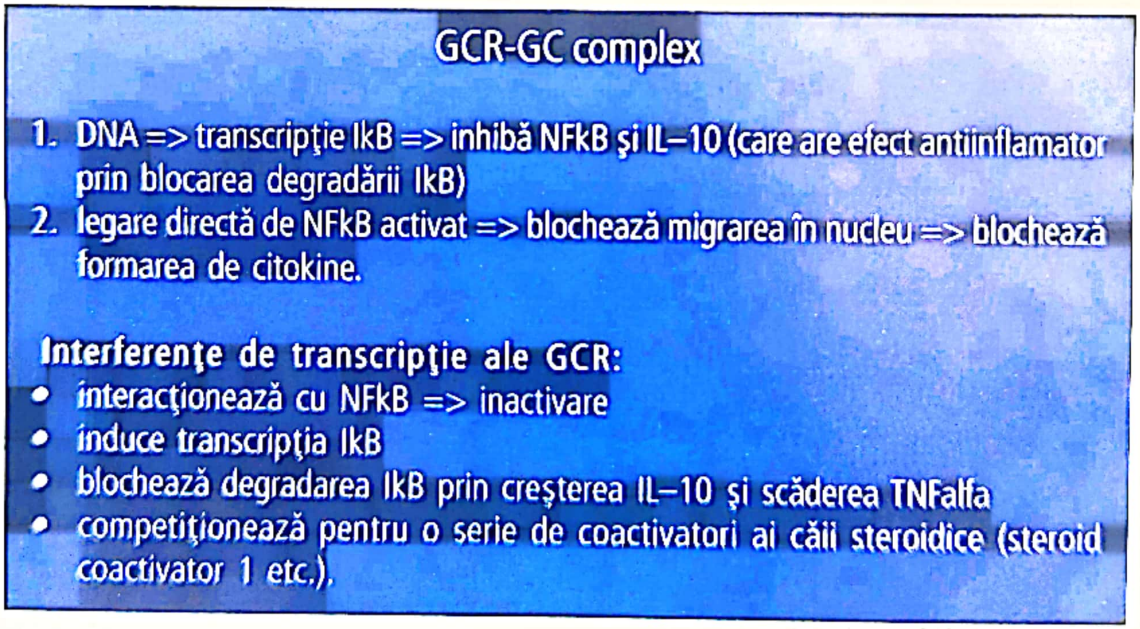
Acestea sunt ipotezele care au impulsionat cercetarea fundamentală a mecanismelor intranucleare de acţiune la nivel de receptor ale GC.

Scanned with OKEN Scanner



Numărul GCR este de 2000-3000 per celulă. Care sunt posibilităţile de evoluţie a complexului GC-GCR, o dată format?

1. La nivel de nucleu, ADN transcripţionează proteina inflamatorie, inhibând factorul nuclear de sinteză a citokinelor şi crescând IL-10 (demonstrată în 2002 a avea efect antiinflamator).
2. Legarea directă de NFkB activat în citoplasmă, blocând legarea de nucleu şi formarea de citokine.



Acestea sunt interferenţele de transcripţie ale GCR şi suma datelor care au permis ipoteza că statusul GCR este determinant în acţiunea ulterioară a GC.

Scanned with OKEN Scanner

Model – evoluţia ARDS (faza iniţială/fibroproliferare)

- Răspuns inflamator moderat versus dereglat/excesiv
- La nivel celular – răspuns GCR declanşat versus NFkB declanşat
- Axa HHCSR – răspuns iniţial adecvat versus inadecvat
- Activitate GCR – crescută versus neschimbată

ACTH crescut, cortizol crescut – DAR nu exercită efect supresiv/antiinflamator

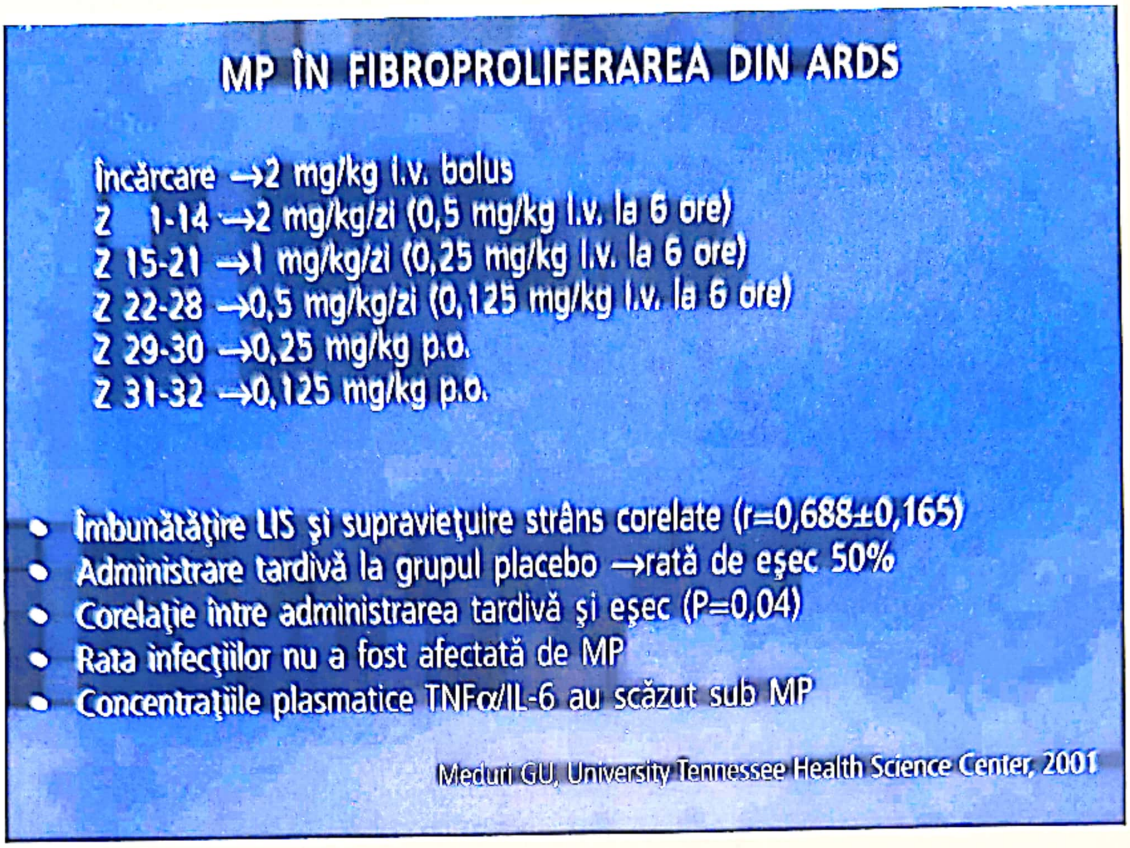
- **toleranţă la GC?**
- **rezistenţa periferică la GC indusă de inflamaţie (rezistenţă dobândită a GCR = incapacitatea GC de a inhiba axa HHCSR)?**

U. Meduri porneşte evaluarea activităţii GCR pe un model foarte bine documentat din punct de vedere biologic şi mai ales morfopatologic, deoarece este cunoscută evoluţia bifazică a detresei respiratorii (care apare la mai mult de 25% din pacienţii septici) – iniţial faza rezolutivă care va evolua bine în primele zile sub tratament, ulterior faza de fibroproliferare la nivelul alveolelor pulmonare, susţinută de inflamaţie şi care, aşa cum se cunoaşte din literatură şi s-a demonstrat în studii morfopatologice, nu poate fi influenţată de tratament şi este responsabilă de eşecul terapeutic. Meduri demonstrează iniţial, într-un studiu prospectiv dublu randomizat placebo versus metilprednisolon că, în faza iniţială a ARDS, răspunsul inflamator este mediu şi concentraţia de citokine este moderată, iar în faza tardivă, de fibroproliferare, răspunsul inflamator este exagerat, necontrolat, nereglat. La nivel de receptor, răspunsul este GCR – declanşat versus răspuns NFkB – declanşat, axul HHCSR are un răspuns iniţial adecvat (în termeni de control al inflamaţiei de către GC endogeni – reactivitatea GCR este iniţial crescută) versus activitate GCR neschimbată în detresa respiratorie tardivă (studiul utilizează măsurători intracelulare şi sistem paralel in vivo, pe celule recoltate şi dezvoltate de la pacienţii incluşi în studiu).

Rezultatele studiului lui Meduri, extrem de spectaculoase, demonstrează că paralizia receptorilor pentru GC este restabilită prin administrarea prelungită de MP. Administrarea MP reuşeşte să transforme relaţia intracelulară dintre NFkB şi calea de semnalizare a GCR, transformând un dereglaj GCR-rezistent într-un răspuns reglat. Dovezile sunt date de observarea activităţii GCR şi măsurarea citokinelor antiinflamatorii (IL-10). Acesta este rezultatul studiului preliminar publicat în 2001: GC îmbunătăţesc evoluţia detresei respiratorii tardive.

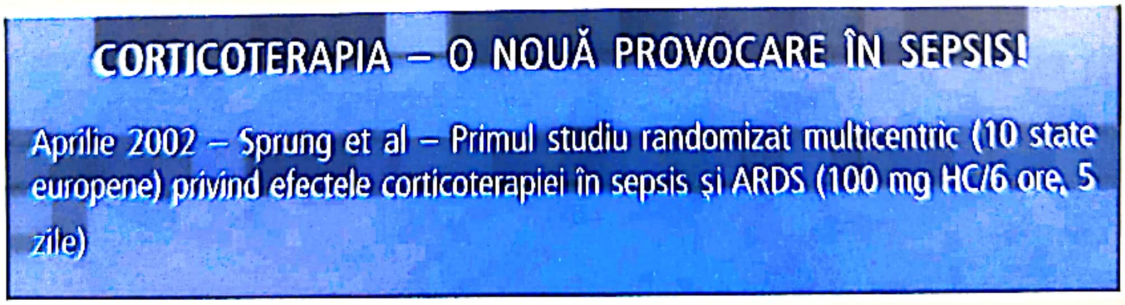
- „Paralizia" GCR este restabilită de administrarea prelungită de MP!
- Relaţia intracelulară dintre NFkB şi calea de semnalizare GC transformă un răspuns dereglat (NFkB indus şi GC rezistent) într-un răspuns reglat.
  - restabileşte activitatea GCR
  - reduce producerea de citokine
  - reduce eliberarea de hormoni pe axa HHCSR
  - reduce disfuncţia multiplă de organ indusă de citokine

Scanned with OKEN Scanner



Studiul este reluat în condiţii clinice, dublu randomizat şi prospectiv – acesta este designul terapeutic aplicat şi rezultatele deosebit de încurajatoare privind posibilitatea ameliorării semnificative a scorului de injurie pulmonară (LIS), cu detubarea pacienţilor chiar în detresa tardivă.

De notat că sunt în derulare studii privind şocul septic şi astmul bronşic – unde se pare că restabilirea activităţii GCR post administrare MP poate fi considerată ca mecanismul benefic subiacent observaţiilor clinice.



Răspunsul este că, în anul 2002, ne aflăm în faţa unor date noi, de neignorat în ceea ce priveşte rolul corticoizilor în sepsis – ceea ce a justificat iniţierea, în luna aprilie 2002, a primului studiu randomizat multicentric (în 10 state europene) care îşi propune criterii unitare de apreciere a efectelor corticoterapiei în doze mici în sepsis şi ARDS.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia în nefropatia lupică

Dr. Daniela Rădulescu
Clinica de Nefrologie şi Hemodializă
Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Ca în orice colagenoză a cărei etiologie nu este cunoscută, corticoterapia – ca terapie patogenică – reprezintă tratamentul de bază al afectărilor organice severe din lupusul eritematos sistemic (LES). Afectarea rinichiului întunecă prognosticul LES, iar corticoterapia s-a dovedit a scădea mortalitatea pacienţilor cu nefrită lupică.

Cortizonul a început să fie folosit în LES din anii '60, dar schemele s-au modificat semnificativ de-a lungul timpului. Deşi au început să fie folosite şi alte medicamente, terapia cu corticosteroizi reprezintă – şi la ora actuală – terapia de primă alegere în nefrita lupică.

CLASIFICAREA OMS A NEFROPATIEI LUPICE

- *Clasa I* – NORMAL
- *Clasa II* – GLOMERULONEFRITA (GN) MEZANGIALĂ
- *Clasa III* – GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ FOCALĂ
- *Clasa IV* – GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVA DIFUZĂ
- *Clasa V* – GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ

90% din bolnavii cu LES prezintă afectare renală la examenul bioptic şi anatomopatologic. Clasificarea anatomopatologică a tipurilor de afectare renală din LES aparţine lui Baldwin şi a fost preluată de OMS.

Deşi necesitatea puncţiei-biopsii renale pentru iniţierea tratamentului în nefropatia lupică este controversată, este util de a reaminti clasificarea OMS întrucât – cel mai adesea – există o corelaţie între modificările clinice şi tabloul histologic.

Nu toate clasele au expresie clinică; aceasta este prezentă doar în 30% din cazuri.

Nu în toate clasele este necesar un tratament al nefropatiei; cu siguranţă, este necesar tratamentul (în multe situaţii şi corticoterapia) modificărilor extrarenale, dar nu întotdeauna este necesar tratamentul nefropatiei lupice.

TERAPIA NEFRITEI LUPICE

- Individualizată – nu există protocoale standardizate
- Precoce
- Controlată – reducerea morbidităţii iatrogene

Tratamentul nefropatiei lupice este extrem de dificil, din cauza modalităţilor clinice variate de prezentare; este cunoscută capacitatea unei clase OMS de a se transforma în alta. De aceea, terapia trebuie adaptată fiecărui caz în parte, nu există protocoale standardizate. Alegerea unuia sau altuia dintre medicamentele disponibile depinde nu numai de forma de prezentare clinică/bioptică, ci şi de experienţa medicului, patologia asociată nefropatiei etc.

Există un consens privind iniţierea precoce a terapiei pentru a preveni progresia leziunilor şi apariţia insuficienţei renale. Începerea tratamentului după ce s-a instalat scleroza renală (insuficienţa renală) se însoţeşte de o incidenţă crescută a efectelor secundare sau a eşecului terapiei.

În acelaşi timp, terapia trebuie să fie controlată, pentru a preveni apariţia efectelor secundare. Monitorizarea terapiei înseamnă, cel mai adesea, prezentarea lunară a pacientului la medic, până la obţinerea remisiunii.

Scanned with OKEN Scanner

OBIECTIVELE TERAPIEI

- **REMISIUNE:**
  proteinurie < 1g/zi, sediment normal, normalizarea creatininei
- **PREVENIREA RECĂDERILOR:**
  recădere = proteinurie > 2 g/zi sau dublarea proteinuriei la cei cu SN şi/sau creşterea creatininei cu > 30% faţă de bază şi/sau exacerbări extrarenale

- *ÎNTÂRZIEREA EVOLUŢIEI SPRE IRC*
- *ÎNCETINIREA PROGRESIEI IRC*
- *MINIMALIZAREA IATROGENIEI*

Obiectivul principal al terapiei nefritei lupice este obţinerea remisiunii bolii, definită prin scăderea proteinuriei şi inactivarea sedimentului urinar. În acelaşi timp, se poate vorbi de remisiune când, prin tratament, insuficienţa renală dispare sau poate fi încadrată într-o clasă inferioară.

Prevenirea recăderilor – cel de-al doilea obiectiv terapeutic – necesită monitorizarea activă a pacientului şi după obţinerea remisiunii. Pacientul lupic – ca şi pacienţii cu vasculite, limfoame, leucemii – rămâne sub atenta supraveghere a medicului ani, chiar zeci de ani de zile.

Evident că încetinirea progresiei leziunilor, prin tratament corect condus, va conduce şi la oprirea evoluţiei către insuficienţă renală cronică (IRC) sau la încetinirea progresiei unei insuficienţe renale deja instalate.

În orice moment de decizie terapeutică trebuie atent puse în balanţă efectele benefice pe de o parte şi reacţiile secundare pe de altă parte. Continuarea terapiei cu corticosteroizi la un pacient dovedit corticorezistent sau la care există un grad avansat de IRC (dovedit facil printr-o ecografie care arată rinichi contractaţi, cu rezerve parenchimatoase reduse) va duce frecvent la obţinerea numai a efectelor secundare ale corticoterapiei.

TREI REGULI DE TRATAMENT AL NEFRITEI LUPICE

1. **Hipertratare = efecte secundare (infecţii)**
2. **Subtratare = IRC, dializă/transplant**
3. ***Tratament adecvat* = agresiv = precoce = controlat**

Jerry Appel, „Novel Therapies for the Treatment of Lupus Nephritis", ASN, Annual Scientific Meeting, 2001

Deşi în ultimii 20 de ani schemele terapeutice ale nefropatiei lupice s-au modificat, s-au păstrat totuşi 3 reguli principale de conduită în tratamentul nefropatiei lupice. Acestea au fost recent reamintite, la şedinţa anuală a Societăţii Americane de Nefrologie (ASN) din 2001:

1. Hipertratarea se însoţeşte de o incidenţă crescută a efectelor secundare, cu creşterea mortalităţii. În cazul terapiei clasice – corticoterapie de cursă lungă – era vorba de complicaţii

Scanned with OKEN Scanner

infecţioase; în ultimii ani, s-au adăugat şi cele neoplazice şi hematologice datorate imunosupresoarelor, în special ciclofosfamidei.

2. Subtratarea va permite progresia leziunilor specifice şi pacientul va evolua, inexorabil, către insuficienţă renală cronică terminală, supravieţuirea fiind posibilă numai prin instituirea unei metode de epurare extrarenală.

3. Un tratament adecvat înseamnă tratament precoce instituit (datorită capacităţii leziunilor de nefropatie lupică de a trece dintr-o formă în alta, monitorizarea pacientului este absolut obligatorie), agresiv – pentru obţinerea unei remisiuni complete – şi, în acelaşi timp, controlat – pentru a reduce morbiditatea şi mortalitatea iatrogene.

INDICAŢIILE TERAPIEI AGRESIVE

GHIDAT PE DATE CLINICE:	ÎN FUNCŢIE DE PBR:
• Proteinurie > 1g/zi	• CLS III cu indici activitate/cronicizare
• Sediment urinar „telescopat"	• CLS IV
• Alterarea funcţiei renale	• CLS V – controversat

Momentul iniţierii unei terapii agresive în nefrita lupică se stabileşte fie pe criterii clinice, fie pe criterii morfopatologice, în funcţie de disponibilităţile şi/sau de experienţa terapeutului.

Proteinuria importantă, sedimentul urinar activ (sedimentul „telescopat" specific nefropatiei lupice), creşterea creatininemiei reprezintă criterii clinice de iniţiere a terapiei în nefrita lupică.

În funcţie de criteriile bioptice, au indicaţie de tratament agresiv (CS/IS/ambele):

– clasa a III-a – GN proliferativă focală – în care scorul de activitate şi cronicizare depăşeşte 50% din glomeruli;
– clasa a IV-a – GN proliferativă difuză – forma cea mai agresivă şi cea mai frecventă la PBR.

În clasa a V-a – GN membranoasă – indicaţia terapiei este controversată. Formele fără proteinurie nefrotică şi cu funcţie renală prezervată nu necesită decât monitorizare şi tratament simptomatic al atingerilor extrarenale – atitudine acceptată de majoritatea autorilor. Deteriorarea funcţiei renale impune iniţierea terapiei.

CONTRAINDICAŢIILE TERAPIEI AGRESIVE

GHIDAT PE DATE CLINICE:	ÎN FUNCŢIE DE PBR:
• Proteinurie < 1g/zi	• CLS I şi II
+ Sediment urinar normal	• CLS III cu funcţie renală normală şi fără indici de activitate sau de cronicizare
+ Creatinina serică normală	• Scleroza renală ireversibilă
• Rinichi mici	

Scanned with OKEN Scanner

Nu necesită tratament patogenic pacienţii cu boală inactivă: proteinurie mică, funcţie renală prezervată, sediment urinar normal. La polul opus, prezenţa – pe ecografie sau scintigrafie – unor rinichi mici, scleroatrofici, cu indice parenchimatos redus, contraindică tratamentul agresiv al bolii renale; nu s-ar obţine – în acest caz – decât efectele secundare. LES reprezintă, totuşi, una dintre excepţiile de la această regulă. Adesea, în ciuda efectului catabolic, terapia cu corticosteroizi va conduce la scăderea spectaculoasă a creatininemiei la pacientul cu LES şi IRC; până la ce nivel de IRC are indicaţie terapia cortizonică ţine de experienţa nefrologului (în lipsa puncţiei biopsie care adesea este periculoasă la un pacient cu insuficienţă renală cronică).

Contraindicaţiile de tratament pe criterii clinice au corespondente bioptice; nu au indicaţie de tratament clasele I şi II OMS (care cel mai adesea nu au expresie clinică), precum şi clasa a III-a fără indici de activitate sau cronicizare. Scleroza renală ireversibilă reprezintă o contraindicaţie de tratament activ; de altfel, efectuarea unei puncţii biopsii în acest stadiu final (evident ecografic prin prezenţa rinichilor atrofici) reprezintă – ea însăşi – o iatrogenie.

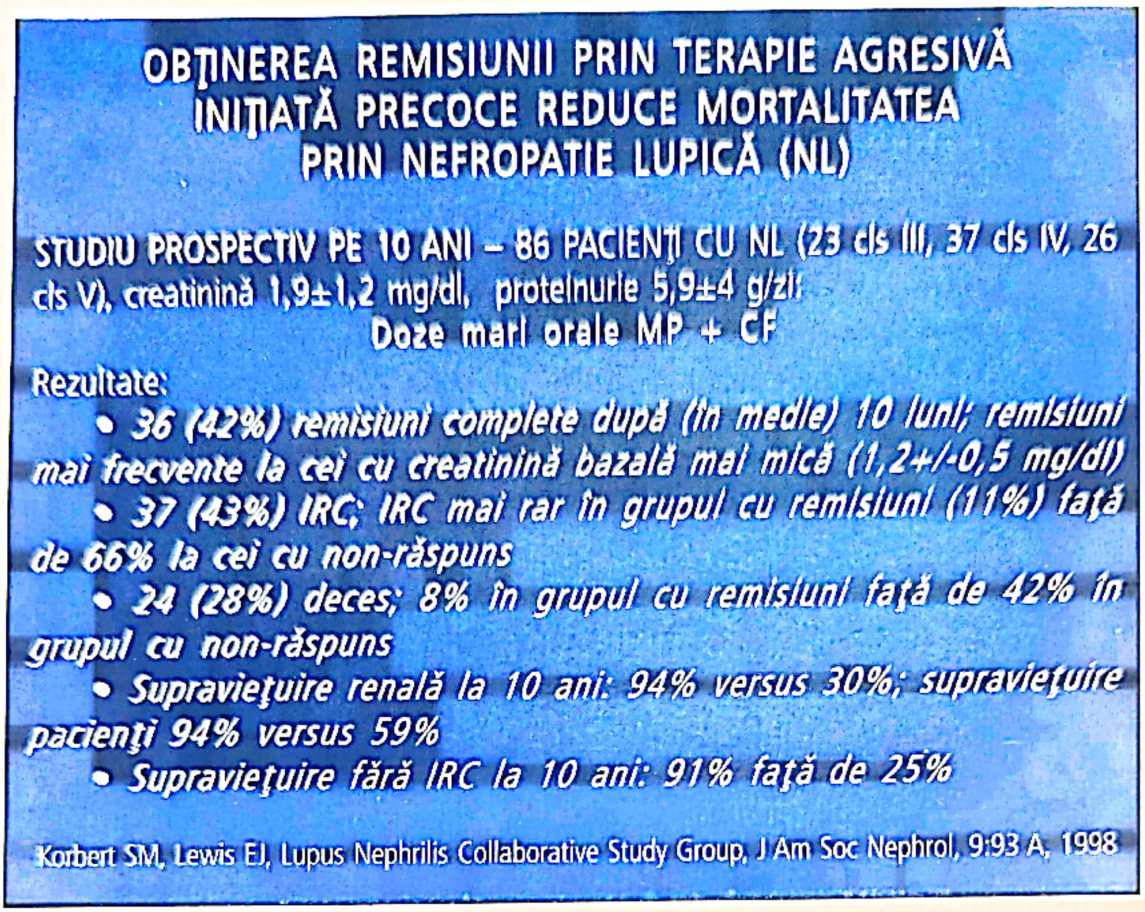
VALOAREA BIOPSIEI RENALE ÎN TERAPIA NEFRITEI LUPICE
(controversată)

NECESARĂ DE LA PREZENTARE	NUMAI ÎN CAZURI SELECŢIONATE
– Ponticelli C, 1998	– Herbert LA (Schrier, 2001)
– Whiting–O'Koffe, 1982	– Fries C, 1978
– Austin MA, 1994	– McCluskey, 1982
– Banfi, 1985	
– Esdaile 1991	

Valoarea şi necesitatea PBR la pacienţii deja diagnosticaţi cu LES este controversată. Unii autori (coloana din stânga) o consideră o condiţie sine qua non fără de care tratamentul optim nu poate fi aplicat.

Alţi autori (coloana din dreapta) sunt de părere că – pentru iniţierea terapiei – sunt suficiente sumarul de urină, proteinuria/24 ore şi creatinina serică; efectuarea PBR de la prezentarea pacientului are – după aceşti autori – numai valoare predictivă la bolnavii cu creatinină serică normală: cei fără indici de cronicitate au indicaţie (şi răspund în cea mai mare parte conform statisticilor) de tratament numai cu corticosteroizi, în timp de bolnavii cu indici de cronicitate (fibroză, scleroză) necesită asocierea – de la început – a corticosteroizilor cu imunosupresoare. Aceeaşi autori consideră utilă o PBR de la prima prezentare a pacientului la medic numai în cazuri selecţionate: pacienţii de rasă neagră care au şi creatinină crescută şi/sau HTA, pacienţii cu nefrită activă sub doze mari de corticosteroizi (administraţi pentru o altă afectare organică în cadrul LES) – dacă au indici de cronicizare trebuie adăugate imunosupresoare –, bolnavii cu LES având suspiciune de glomerulonefrită de altă cauză decât cea lupică, bolnavi cu glomerulonefrite de etiologie neprecizată la care suspectăm LES.

Scanned with OKEN Scanner

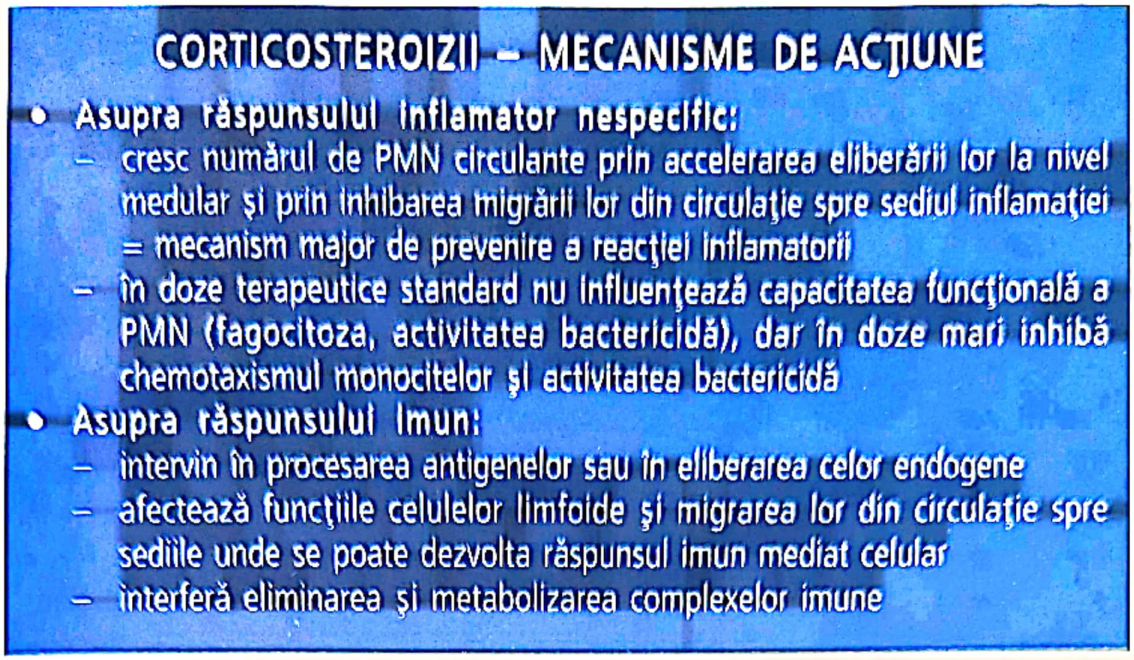


Ca urmare a progreselor efectuate în ultimii 30-40 ani în terapia nefritei lupice, supraviețuirea pacienților cu nefrită lupică este, în prezent, de 90% la 5 ani și de 80% la 10 ani. Aceasta se datorează și atitudinii de inițiere precoce a terapiei.

Un studiu prospectiv efectuat timp de 10 ani pe 86 pacienți cu diferite clase OMS de nefrită lupică a arătat importanța inițierii PRECOCE a unui tratament AGRESIV. Rata remisiunilor complete a fost mai mare la pacienții la care tratamentul s-a instituit mai devreme. Incidența IRC și rata de decese au fost mai mici la aceștia; supraviețuirea renală și, mai ales, fără IRC, au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților ce au primit tratament agresiv (metilprednisolon + ciclofosfamidă ± plasmafereză) instituit la o valoare mai mică a creatininemiei.

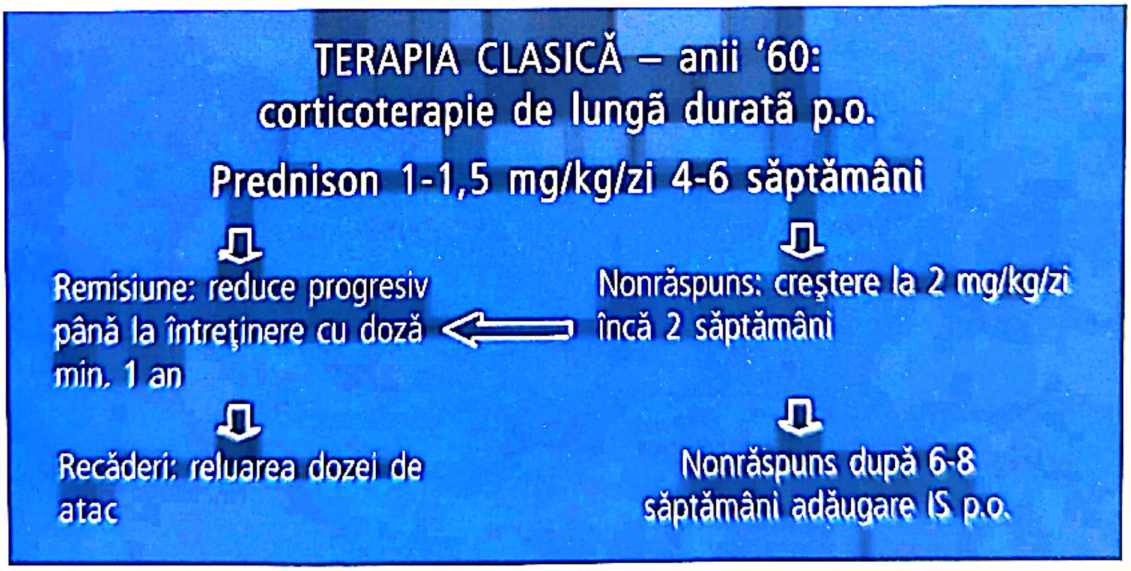
Extraordinarul beneficiu al cortizonului în terapia LES a condus la aprecierea lui – în anii '70 – de „suveran" în lupus. Expresia își păstrează și astăzi valabilitatea.

Scanned with OKEN Scanner



Beneficiul corticosteroizilor în terapia nefritei lupice se datorează efectelor cunoscute ale acestora asupra răspunsului inflamator nespecific: creşterea polimorfonuclearelor circulante prin accelerarea eliberării lor la nivel medular şi prin inhibarea migrării lor din circulaţie spre sediul inflamaţiei, fără a le modifica, la dozele standard, capacitatea funcţională (fagocitoza, activitatea bactericidă).

Corticosteroizii acţionează şi asupra răspunsului imun: procesarea antigenelor exogene sau eliberarea celor endogene; intervenţia în răspunsul imun mediat celular; interferarea în eliminarea şi metabolizarea complexelor imune.



Schemele de corticoterapie s-au modificat în ultimii 40 ani.

În anii '60 se administrau 1-2 mg/kg/zi prednison (P), cu reducerea dozelor după ce se observa o ameliorare, ceea ce putea însemna câteva săptămâni sau câteva luni; unii pacienţi erau corticorezistenţi, ceea ce reprezenta o indicaţie de înlocuire sau de adăugare de imunosupresoare. Această schemă clasică – utilizată încă şi în prezent – a modificat patologia pacientului tratat cu corticoizi de cursă lungă (patologie supraadăugată leziunilor lupice).

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA CLASICĂ – efecte secundare

- infecţioase
- endocrine
- hipercatabolism
- hiperglicemie
- dislipidemie
- tulb. electrolitice
- osteopenie
- psihice
- miopatie proximală
- necroză avasculară
- oftalmologie
- pancreatită, ulcer

– *Rubin şi colab (1985)* – 20-30% decese prin complicaţii infecţioase în primii 5 ani
– *Jonsson şi colab (1989)* – risc de IMA de 9 ori > decât populaţia generală

Efectele secundare pe termen lung erau devastatoare: HTA, infecţii, ATS accelerată, obezitate, DZ, necroză aseptică osoasă, cataractă, miopatie etc. Circa 20-30% din pacienţi mureau după 5 ani prin lupus activ sau prin infecţii, iar riscul de IMA era de 9 ori mai mare decât la cei netrataţi cu prednison.

Ca urmare, atitudinea actuală este de a evita dozele mari de prednison – cel puţin în formele mai puţin severe – şi de a începe cu 1 mg/kg/zi, doză care trebuie redusă după 4-8 săptămâni; pacienţii cu evoluţie favorabilă trebuie să rămână pe doze minime de întreţinere în administrare alternă.

METILPREDNISOLON

Efect antiinflamator superior

	Doze echiv	Efect antiinflamator	Afinitatea pentru receptor	Afinitatea pentru CBG	Afinitatea pentru albumină
PREDNISON	5	4	5	6	68
METILPREDNISOLON	4	5	1190	<1	74

Descoperirea metilprednisolonului (MP) a reprezentat un progres pentru terapia LES şi a altor boli autoimune în care corticoterapia reprezintă singura armă împotriva mecanismelor patogenice.

Efectul antiinflamator al metilprednisolonului este superior prednisonului datorită farmacocineticii sale diferite: o afinitate pentru receptorii specifici membranari de peste 200 ori mai mare şi o afinitate pentru transcortină de peste 6 ori mai mică, în condiţiile unor efecte secundare mai mici pentru MP în comparaţie cu P.

METILPREDNISOLON

Reacţii secundare reduse

	Creştere G	HTA	Acnee	G-intest	Cushing	Psihice
PREDNISON	++	++	++	++	+++	+++
METILPREDNISOLON	+	+	0	+	+	+

Scanned with OKEN Scanner

METILPREDNISOLON pulse i.v.

- Administrat pentru prima dată în LES în 1974
- Eficacitate superioară P oral: reducere creatinină în câteva zile, reducere proteinurie în câteva săptămâni *(Ponticelli 1982)*
- Efecte secundare cu frecvenţă mai mică *(Kimberly 1982, Ponticelli 1987)*
- Efect antiinflamator şi imunosupresor superior dozelor standard de prednison: intercalarea excesului steroid în stratul bilipidic membranar cu scăderea fluidităţii membranei şi blocarea unor enzime ale celulei ţintă *(Jacob 1985, Ponticelli şi Fogazzi 1989)*
- Inhibă activarea complementului *(Weiler şi Packard 1982)*

Pulse-terapia cu MP administrat intravenos reprezintă un progres şi faţă de terapia orală cu doze zilnice sau alterne. Pulse-terapia i.v. cu MP a fost utilizată pentru prima dată în LES în 1974, dovedindu-se eficientă. Studii ulterioare au arătat că eficacitatea sa este superioară P oral, cu reducerea mult mai rapidă a creatininei serice şi a proteinuriei, în condiţiile unei incidenţe mai mici a reacţiilor secundare.

Efectul antiinflamator şi imunosupresor superior al terapiei de tip pulse i.v. s-ar datora intercalării excesului de corticosteroid în stratul bilipidic membranar, cu scăderea fluidităţii membranei şi blocarea unor enzime ale celulei ţintă; la aceasta se adaugă şi inhibarea complementului.

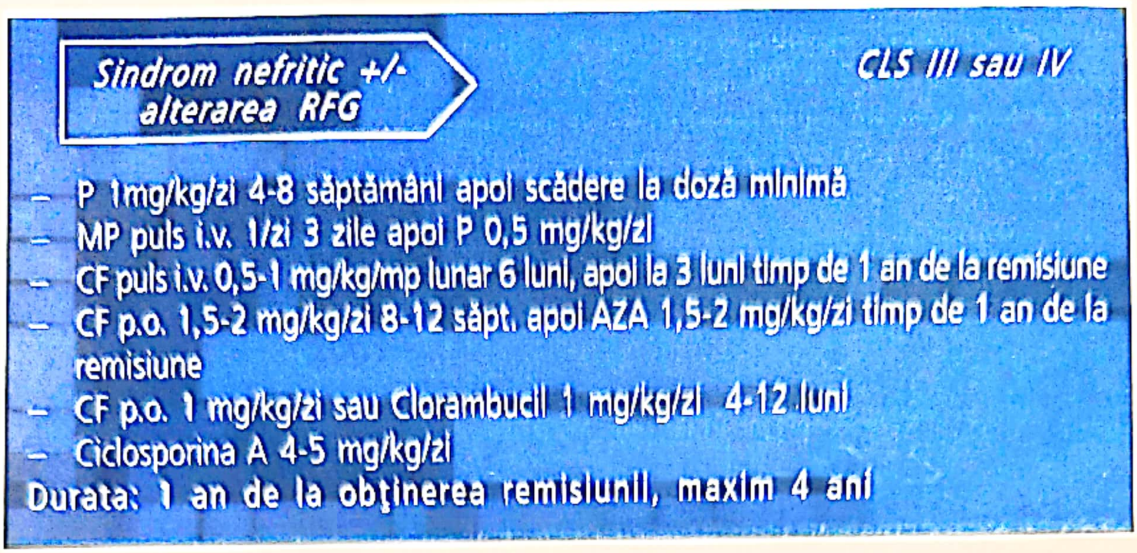
TRATAMENTUL AGRESIV AL NEFROPATIEI LUPICE – 2003

- Doze mari de P sau MP oral
- Pulse i.v. MP
- IS oral
- Ciclosporină
- Pulse i.v. CF
- Pulse i.v. CF + pulse i.v. Solumedrol
- În studiu: GGIV, Ac monoclonali, Ac anti ligand CD40, micofenolat

Jerry Appel, "Novel Therapies for the Treatment of Lupus Nephritis", ASN, Annual Scientific Meeting, 2001

Termenul de „terapie agresivă" se referă la medicamentele potente disponibile în prezent şi care s-au dovedit a avea eficacitate în terapia nefritei lupice. Aceste medicamente sau asociaţii medicamentoase au fost revizuite la şedinţa anuală pentru tratamentul LES a Societăţii Americane de Nefrologie din 2001. Nu există scheme sau protocoale fixe, standardizate de tratament al nefritei lupice. În continuare se vor trece în revistă schemele propuse de diferiţi autori, precum şi studiile cele mai sugestive din literatură care demonstrează eficacitatea acestora.

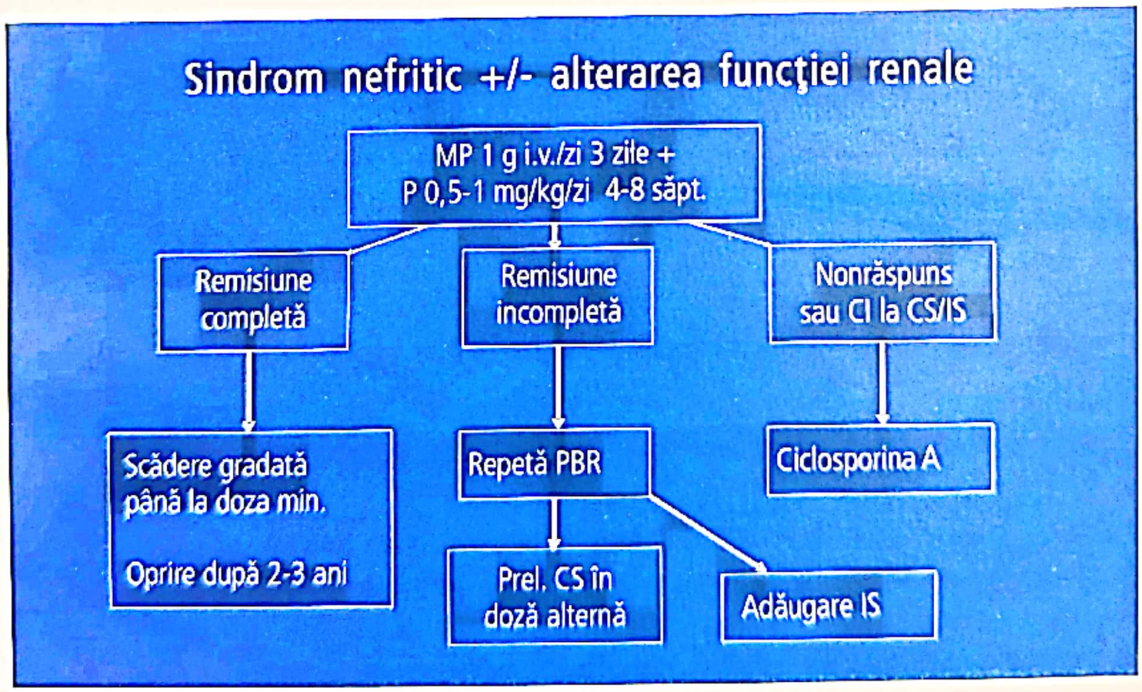
Scanned with OKEN Scanner



În prezenţa unui sindrom nefritic asociat sau nu cu degradarea funcţiei renale sau a unei GN proliferative difuze demonstrată bioptic, terapia se poate iniţia – conform schemei clasice – cu prednison per os; doza de atac este însă de 1 mg/kg/zi, urmată de o doză de întreţinere cu 0,5 mg/kg/zi. Aceasta este o schemă la care s-a renunţat în ultimii 10 ani, locul ei fiind preluat de MP administrat sub formă de pulsuri i.v. 1 g/zi timp de 3 zile, urmat de tratament de întreţinere cu prednison per os 0,5 mg/kg/zi.

Alte scheme folosesc imunosupresoare; cele mai noi, dovedite prin studii ce arată eficienţa superioară altora, folosesc ciclofosfamidă (CF) administrată lunar sub formă de pulsuri i.v.

Durata tratamentului „agresiv" este de 1 an de la obţinerea remisiunii, maxim 4 ani în total.



O schemă propusă de Ponticelli în 1998 are tot mai mulţi adepţi, datorită flexibilităţii sale. Tratamentul de atac de primă intenţie este cu MP pulsuri i.v. 1 g/zi 3 zile, urmat de prednison per os. În cazul remisiunii complete, atitudinea este de scădere treptată a dozei după maniera descrisă anterior. În cazul unei remisiuni incomplete, Ponticelli propune repetarea puncţiei biopsiei renale; în prezenţa unui indice de activitate crescut, se impune asocierea la cortizon a imunosupresoarelor. Recomandarea ciclosporinei A se practică în cazul contraindicaţiilor la imunosupresoare sau corticosteroizi.

Scanned with OKEN Scanner

SN + alterarea RFG — **CLS V**

pulse MP 1 g/zi 3 zile apoi P 0,5 mg/zi
sau MP 0,4 mg/kg/zi lunile 1,3,5
+
clorambucil 0,2 mg/kg/zi lunile 2,4,6

La pacienţii cu GN membranoasă lupică, tot Ponticelli propune – datorită similitudinilor GN membranoase lupice cu cea idiopatică – asocierea pulse-terapiei i.v. cu MP (în lunile 1, 3 şi 5, urmat de prednison per os) cu clorambucilul în lunile 2, 4 şi 6.

SN + alterare RFG — **CLS V**

prednisolon 0,5 mg/kg/zi
+
azatioprina 1,5-2 mg/kg/zi
Ciclosporina A 4-6 mg/kg/zi
Durata terapiei: 1 an de la obţinerea remisiunii, maxim 4 ani în total

Schema alternativă în prezenţa unui sindrom nefrotic ar fi asocierea corticoterapiei orale cu azatioprina. Tot mai multe studii demonstrează eficienţa monoterapiei cu ciclosporină A în GN membranoasă lupică.

MP pulse i.v.: eficienţă superioară P oral

120 pacienţi cu NL dovedită bioptic

Pulse MP 1 g/zi 3 zile apoi
P oral 30-40 mg/zi

P oral 30-50 mg/zi

Rezultate:

- Cls II – MP are eficienţă superioară în remisia tulburărilor serologice
- Cls III şi IV (inclusiv cu SN) – MP are eficienţă superioară în scăderea proteinuriei şi a tulburărilor serologice
- Cls V – diferenţe nesemnificative între MP şi P
- La 150 pulsuri MP – efecte secundare minore

Makino H, Yamasaki Y, Hayashi Y, Haramoto T, Shihata K, Kumagai I, Taniai K, Takahashi K, Ota Z. Japanese Journal of Nephrology, July 1990, 32(7):791-9

Un studiu japonez efectuat în 1990 compară eficienţa pulse-terapiei i.v. cu MP faţă de cea cu P oral la 120 pacienţi cu nefrită lupică dovedită bioptic. Rezultatele arată eficienţa superioară a pulse-terapiei cu MP în clasele III şi IV OMS, dar diferenţa a fost nesemnificativă în cazul bolnavilor cu GN membranoasă (clasa a V-a OMS).

Scanned with OKEN Scanner

Este de remarcat faptul că, în acest studiu, terapia cu corticoizi s-a administrat şi pacienţilor cu GN mezangială (clasa a II-a OMS) fără să se precizeze dacă aceştia erau simptomatici sau nu (dacă aveau indicaţii clinice de tratament agresiv: proteinurie, sediment modificat, alterarea funcţiei renale).

EFICACITATEA COMPARATĂ A MP, CF ŞI MP + CF
82 pacienţi urmăriţi timp de 5 ani

TRATAMENT	REMISIUNI	
CF i.v. lunar 6 luni, apoi la 3 luni	13/21	62%
MP 1g/mp X 1 an	7/24	29%
MP+CF	17/20	85%

Gourley MF, Austin MA, Scott D, Ann.Int.Med. 125:549, 1996

În ultimul timp, există tot mai mulţi adepţi ai ciclofosfamidei administrată sub formă de pulse-terapie i.v. ca tratament de primă intenţie în locul MP pulsuri i.v. Există numeroase studii care demonstrează eficienţa CF pulse i.v. Unul din acestea, efectuat pe 82 pacienţi urmăriţi timp de 5 ani, demonstrează că într-adevăr pulse terapia cu CF i.v. are o rată de remisiuni mai mare decât a MP pulse i.v.; asocierea celor două medicamente – ambele administrate sub formă de pulsuri i.v. – pare a fi mai eficientă decât administrarea fiecăruia în parte.

REACŢII ADVERSE MP, CF ŞI MP + CF

	MP	CF	MP+CF
amenoree	10%	52%	57%
displazie cervicală	0%	11%	18%
necroză aseptică	22%	11%	7%
herpes zoster	4%	15%	21%
infecţii	7%	26%	32%
deces	0%	7%	4%

Gourley MF, Austin MA, Scott D, Ann.Int.Med. 125:549, 1996

Totuşi, în acelaşi studiu, dacă se urmăreşte şi incidenţa efectelor secundare, situaţia pacienţilor ce primesc asocierea MP+CF pulsuri i.v. este dezastruoasă; rata efectelor secundare, ca şi gravitatea acestora, sunt semnificative. Chiar efectele secundare ale monoterapiei cu CF sunt mult mai severe (displazie cervicală, amenoree, infecţii).

RECOMANDAREA ASN 2001

- *TERAPIA DE PRIMĂ INTENŢIE:* METILPREDNISOLON PULSE I.V.
- *LIPSA DE RĂSPUNS:* ADĂUGARE CF

Jerry Appel, „Novel Therapies for the Treatment of Lupus Nephritis", ASN, Annual Scientific Meeting, 2001

Scanned with OKEN Scanner

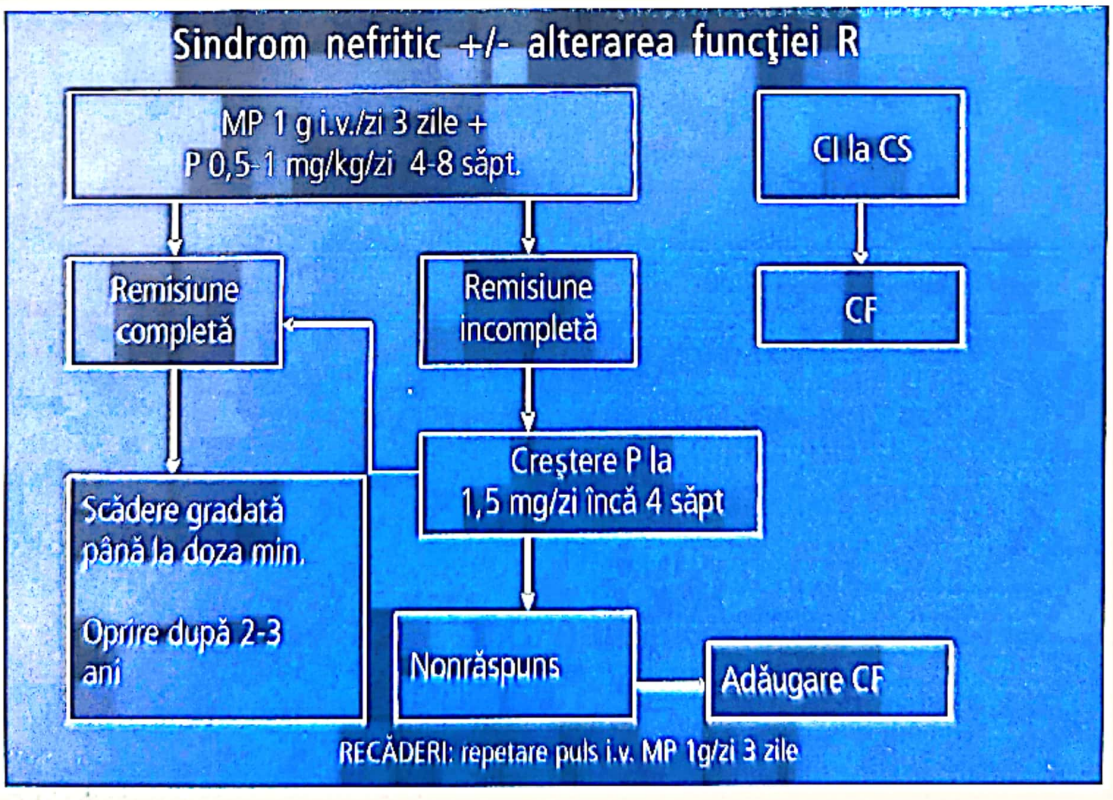
Ca urmare, recomandarea Societăţii Americane de Nefrologie este de a administra – ca tratament de primă intenţie – metilprednisolon pulse-terapie în doze mari i.v. Dacă nu se obţine remisiunea, se recomandă adăugarea ciclofosfamidei i.v. sau per os, în funcţie de experienţa nefrologului.

Metaanaliza a 19 studii efectuate în perioada '70-'95 pe 440 bolnavi cu NL care au primit MP sau P oral, Aza p.o. + CF p.o. + CS p.o., CF + CS p.o., CF i.v. + CS p.o.

- **IS + CS p.o. mult mai eficiente decât CS p.o. (risc de IRC şi Mt 12,9% faţă de 13,2%)**
- **CF i.v. + CS p.o. mai eficiente decât CS p.o. (risc de IRC şi Mt de 16,2% faţă de 19,9%)**
- **Aza p.o. + CF p.o. + CS p.o. mai eficiente în prevenirea IRC decât CS p.o. singuri cu 16,9%**
- **Nici o diferenţă statistică între IS**

Bansal VK, Beto JA, Am J Kidney Dis 1997 Feb;29(2):193-199

O metaanaliză a 19 studii efectuate în perioada '70-'95 demonstrează că asocierea corticoterapiei cu imunosupresoare este mai eficientă în scăderea progresiei către IRC şi a mortalităţii pacienţilor cu nefrită lupică în comparaţie cu terapia numai cu corticosteroizi. Nu există o diferenţă statistic semnificativă între diferitele imunosupresoare folosite.



O schemă flexibilă pe care o propune Clinica de Nefrologie „Sf. Ioan" foloseşte criterii clinice de iniţiere a terapiei nefritei lupice.

Scanned with OKEN Scanner

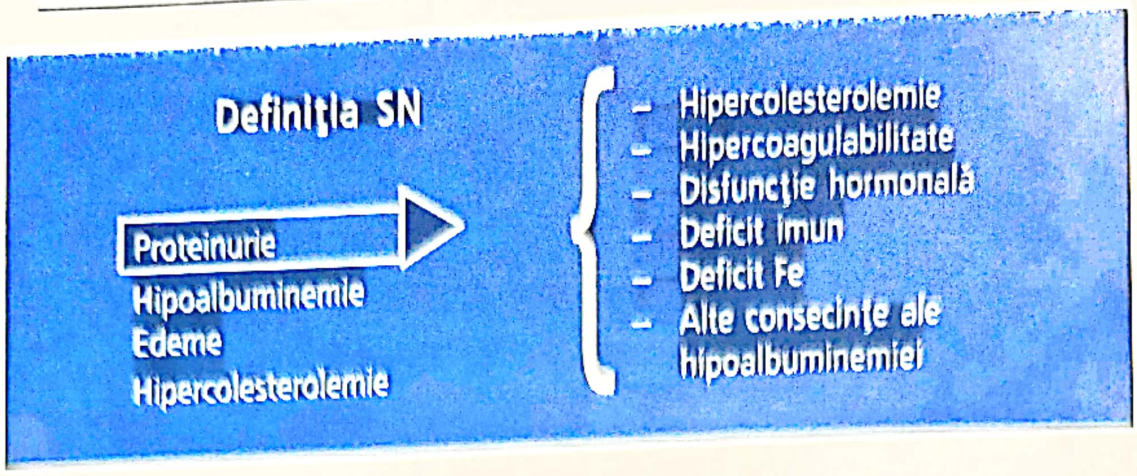
În prezenţa sindromului nefritic/nefrotic însoţit sau nu de creşterea creatininemiei la pacientul diagnosticat cu LES, terapia de atac de primă intenţie este metilprednisolonul administrat ca pulse-terapie 1g/zi timp de 3 zile, urmat de tratament cu prednison per os 0,5-1 mg/kg/zi. Evaluarea se face după 4-8 săptămâni; în cazul unei remisiuni complete doza de prednison se scade treptat până la o doză minimă administrată în schemă alternantă. Recăderile impun reluarea schemei de atac cu MP pulse-terapie i.v.

În cazul unei remisiuni incomplete, doza de prednison se creşte la 1,5 mg/kg/zi timp de maxim 4 săptămâni, după care – în lipsa unui răspuns favorabil – pacientul este considerat corticorezistent şi are indicaţie de tratament cu imunosupresoare.

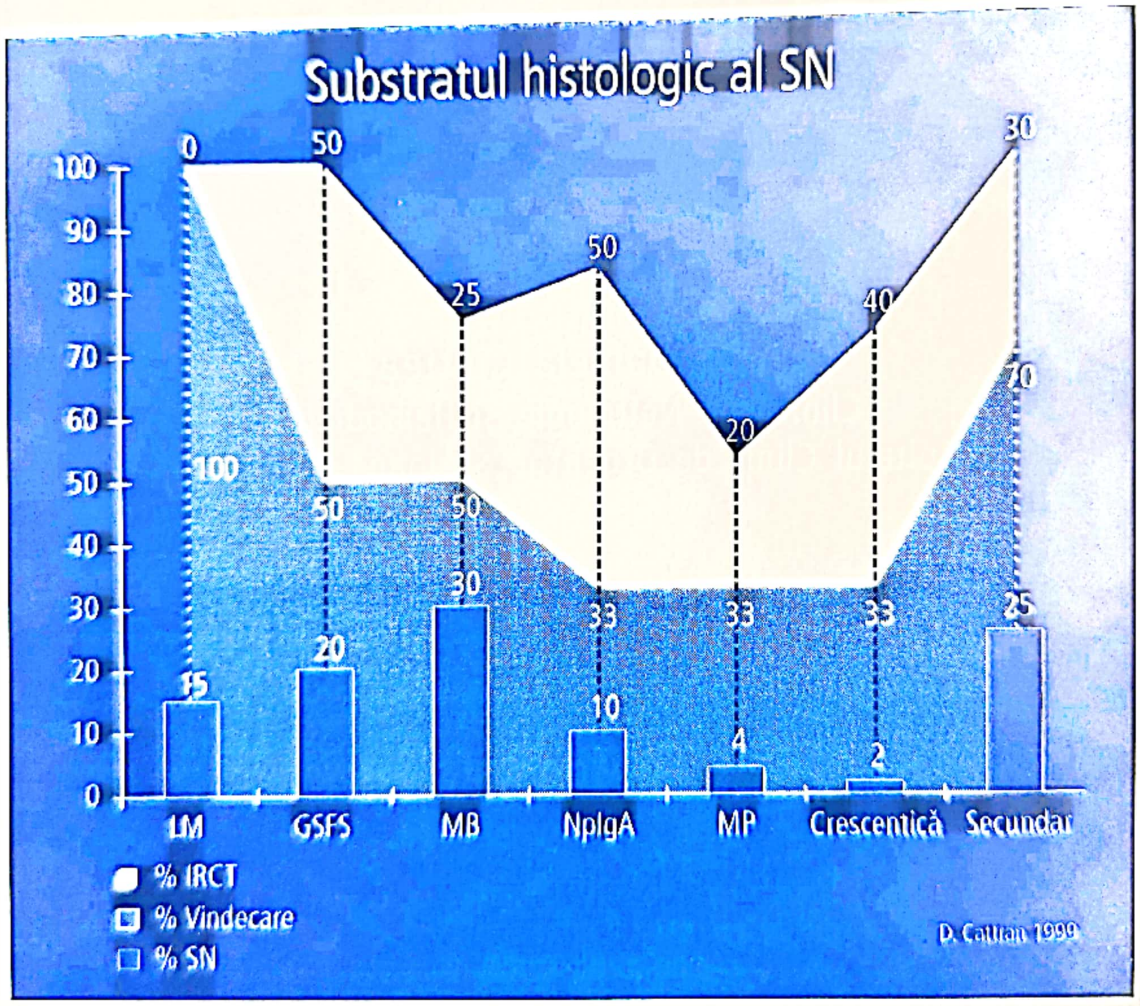
Terapia cu imunosupresoare este terapie de primă intenţie la pacienţii cu contraindicaţii pentru corticosteroizi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



SN este definit prin tetrada clasică – proteinurie, hipoalbuminemie, edeme şi hipercolesterolemie. Definiţia SN scoate în evidenţă efectele proteinuriei: hipercolesterolemie, hipercoagulabilitate, disfuncţie hormonală, deficit imun, deficit de Fe, alte consecinţe ale scăderii albuminemiei.



Am reprezentat glomerulopatiile primare cu substratul lor histologic, ultimul aspect fiind al celor secundare – care nu sunt incluse în această prezentare, deoarece sunt multe entităţi, fiecare cu altă abordare terapeutică. SN cu leziuni minime (SNLM), 15% din totalul SN, are o evoluţie, cel puţin

virtuală, spre 100% vindecare. SN care are ca substrat histologic glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS) evoluează spre vindecare în 50% dintre cazuri, restul de 50% evoluând spre insuficienţă renală cronică terminală (IRCT). Pe locul trei se află glomerulonefrita membranoasă (GNMB), cu un procent de vindecare de 50% şi 25% evoluţie spre IRCT. Se desprinde din figura de mai sus importanţa terapeutică a diagnosticului diferenţial al SN.

Scopurile terapiei cortizonice în glomerulopatii

- inducerea remisiunii
- reducerea numărului de recăderi
- întârzierea evoluţiei spre insuficienţă renală cronică (IRC)
- încetinirea progresiei IRC

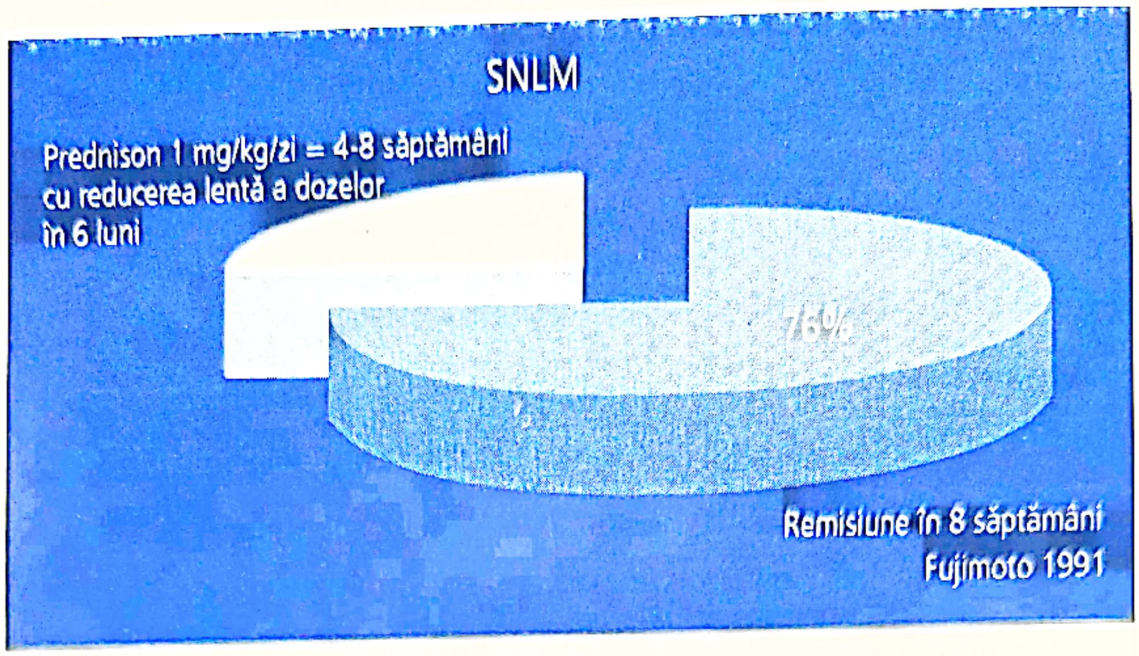
Remisiunea completă = reducerea stabilă a proteinuriei < 0,250g/24 ore

Remisiunea parţială = reducerea proteinuriei la 0,26 - < 3g/24 ore sau cu peste 50% din valoarea iniţială, cu funcţie renală stabilă – [Cr] < 1,5 mg/dL

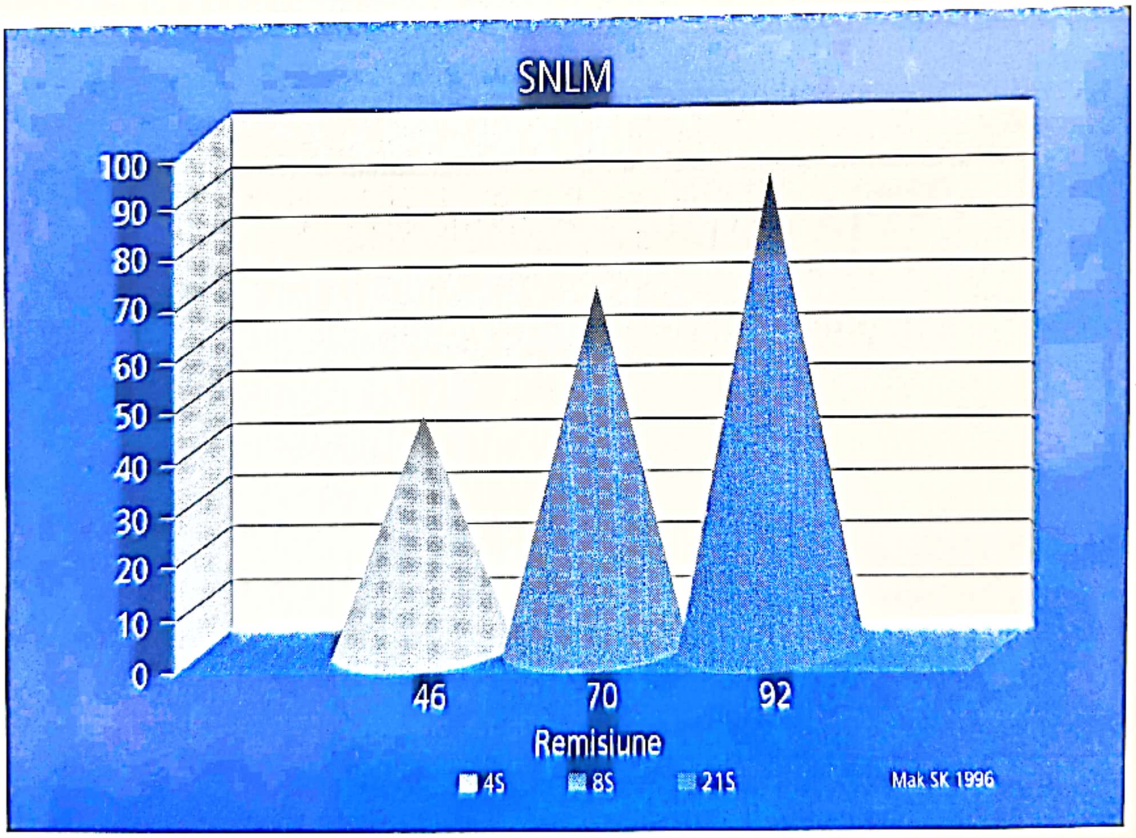
Formele de răspuns la corticoterapie:

1. Remisiune completă (RC) cu o singură cură de corticoteroizi (Cs)
2. Remisiune indusă Cs cu < 2 recăderi în primele 6 L
3. Remisiune indusă Cs cu > 2 recăderi în primele 6 L
4. Remisiune indusă Cs cu recăderi în timpul reducerii dozelor
5. Fără răspuns după un răspuns iniţial
6. Fără răspuns la terapia iniţială, dar cu R tardivă (după terminarea curei Cs)
7. Fără răspuns pe tot parcursul terapiei

Scanned with OKEN Scanner

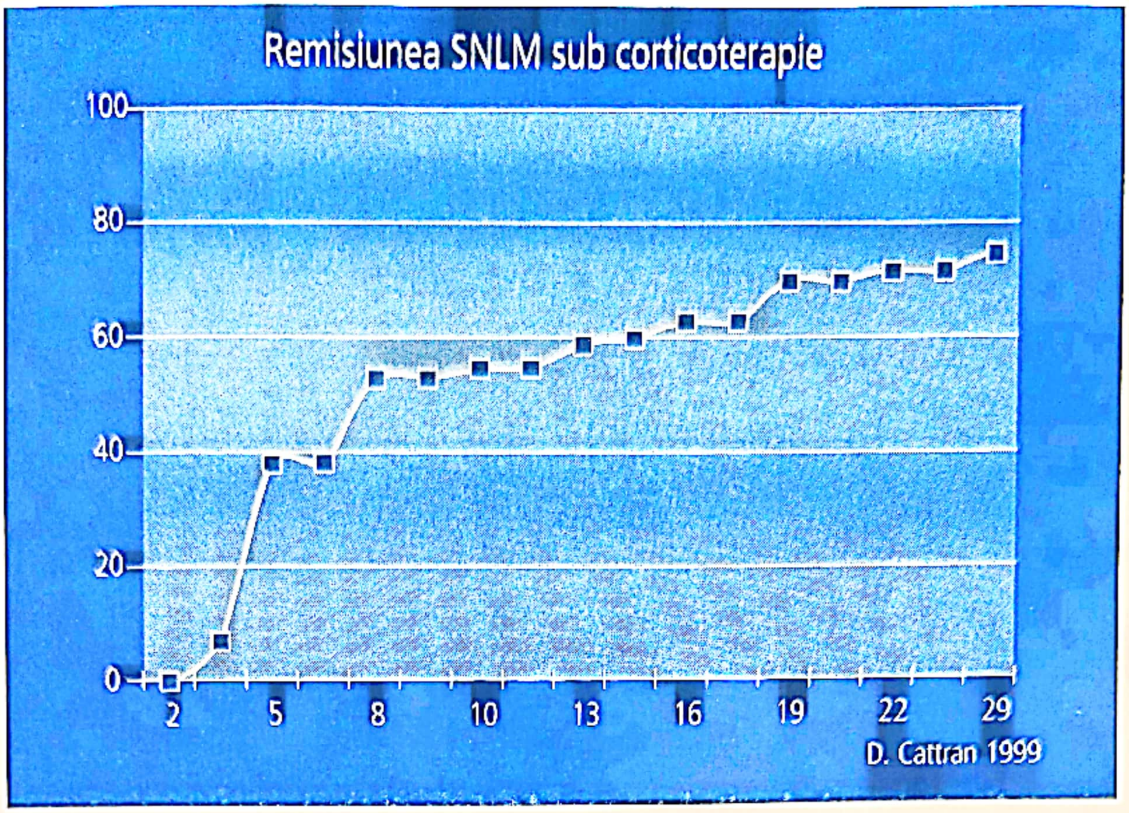


În ultimii 10 ani, folosind schema clasică de terapie cu prednison 1mg/kg/zi timp de 2 luni, cu reducerea lentă a dozelor pe parcursul a şase luni, s-au obţinut remisiuni în 76% din cazuri la 8 săptămâni.



Se observă remisiuni la 4 săptămâni (46%), la 8 săptămâni (70%) şi la 21 săptămâni (92%) – asemănătoare celor obţinute de Fujimoto în 1991.

Scanned with OKEN Scanner



Se poate remarca remisiunea globală a leziunilor în 30 de săptămâni de la iniţierea corticoterapiei (Cattran D, 1999).

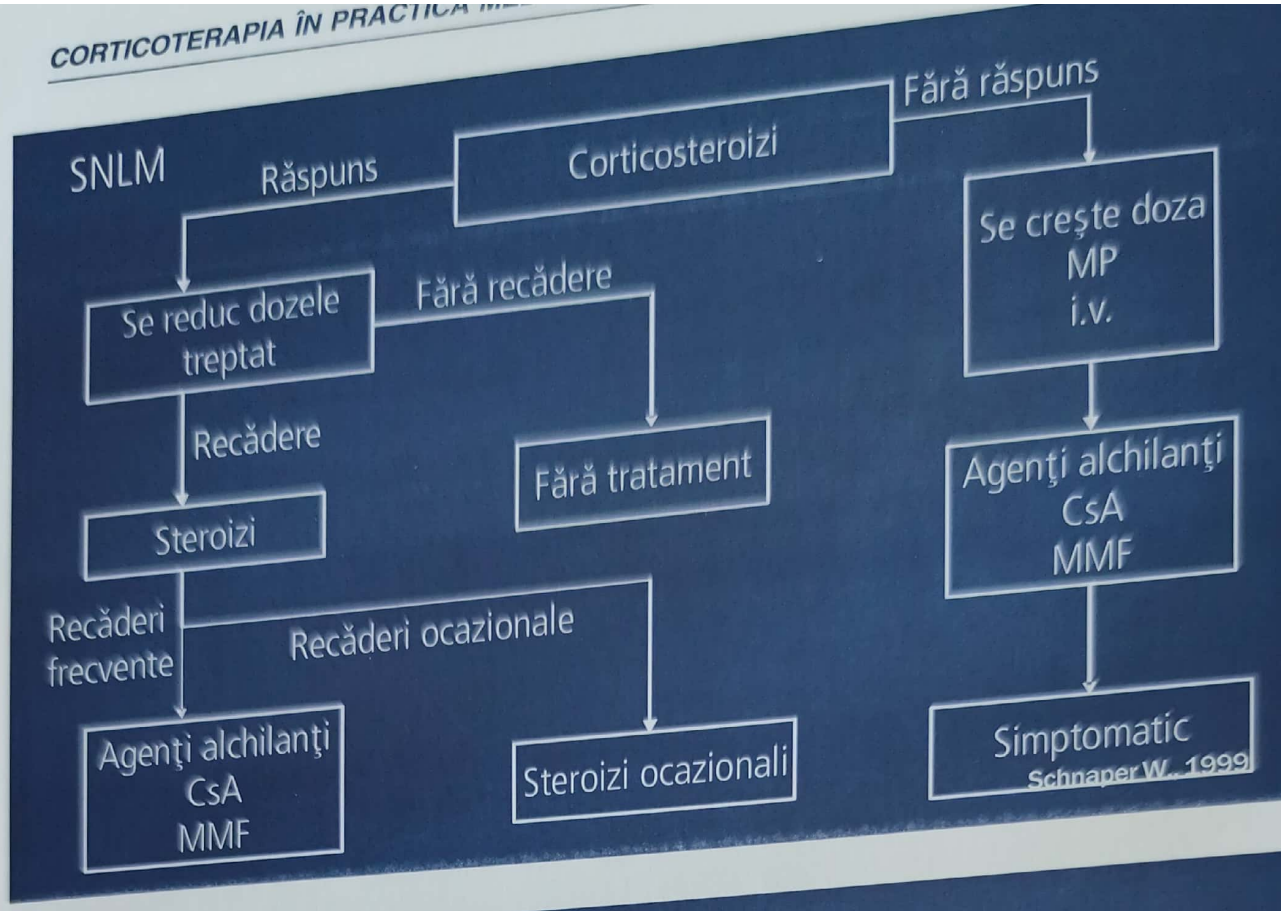
Scheme terapeutice folosite

Doza iniţială: P 60 mg/m²/zi (< 80 mg/zi) x 6 S => 40 mg/m²/altern x 6 S
Recăderi: P 60 mg/m²/zi (< 80 mg/zi) până la inducerea remisiunii => 40 mg/m²/altern x 4 S
Recăderi frecvente (> 2 recăderi/an sau > 3 recăderi/2 ani):
– Ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi x 8 (12) S
SAU
– P pe termen lung în regim altern
Corticodependenţă sau corticorezistenţă
Ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi x 12 S
SAU
CsA 5 – 6 mg/kg/zi x 6 – 12 L

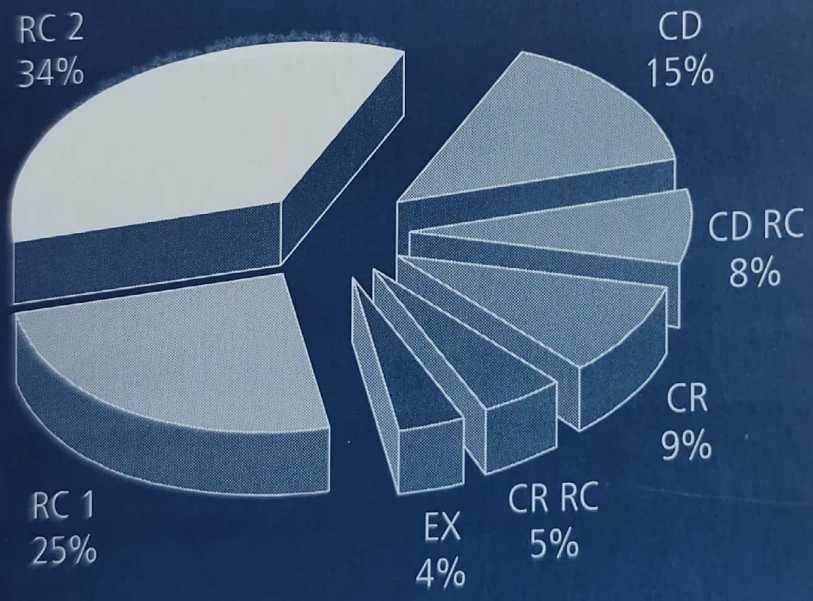
D. Cattran, 1991

În caz de corticodependenţă sau de corticorezistenţă se folosesc scheme terapeutice cu ciclofosfamidă sau ciclosporină A (CsA). Nu se ştie prin ce mecanism CsA poate reda sensibilitatea receptorilor celulari la steroizi. Unii autori recomandă CsA în doze de 5-6 mg/kg/zi, la doze mai mari CsA manifestându-şi efectele nefrotoxice (de unde necesitatea monitorizării nivelurilor serice pentru a se menţine în limitele terapeutice). O altă particularitate a acestei terapii constă în durata lungă de administrare (toate studiile o apreciază între 6 şi 12 luni) şi în obligativitatea reducerii treptate a dozelor, deoarece la oprirea bruscă pot să apară recăderi.

Scanned with OKEN Scanner



EVOLUŢIA SNLM

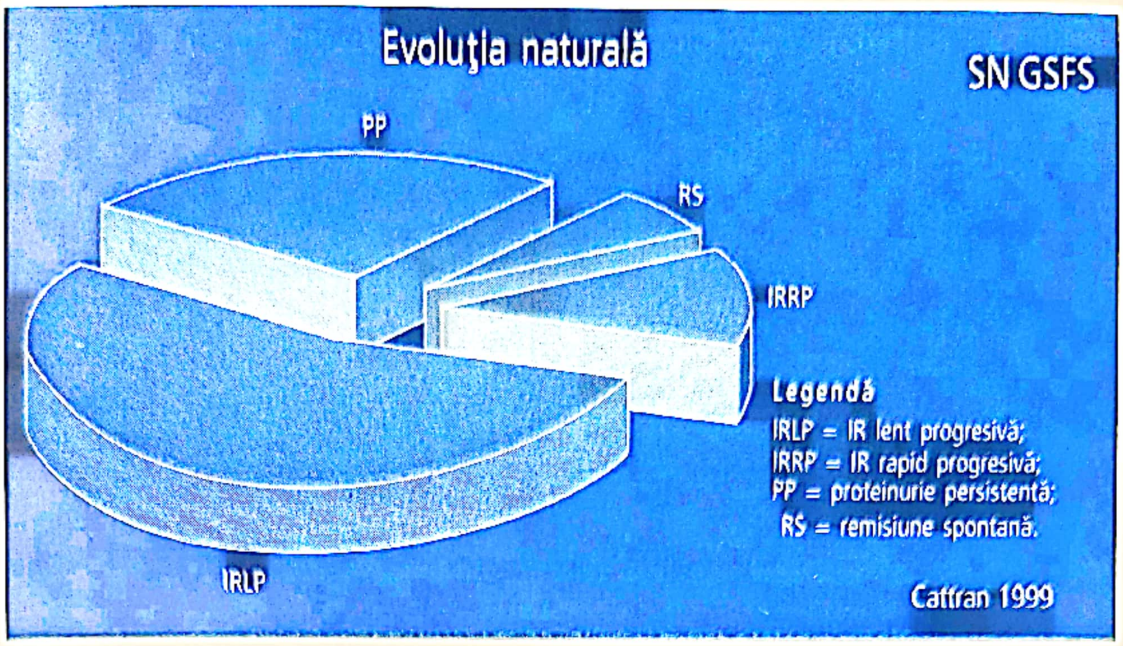


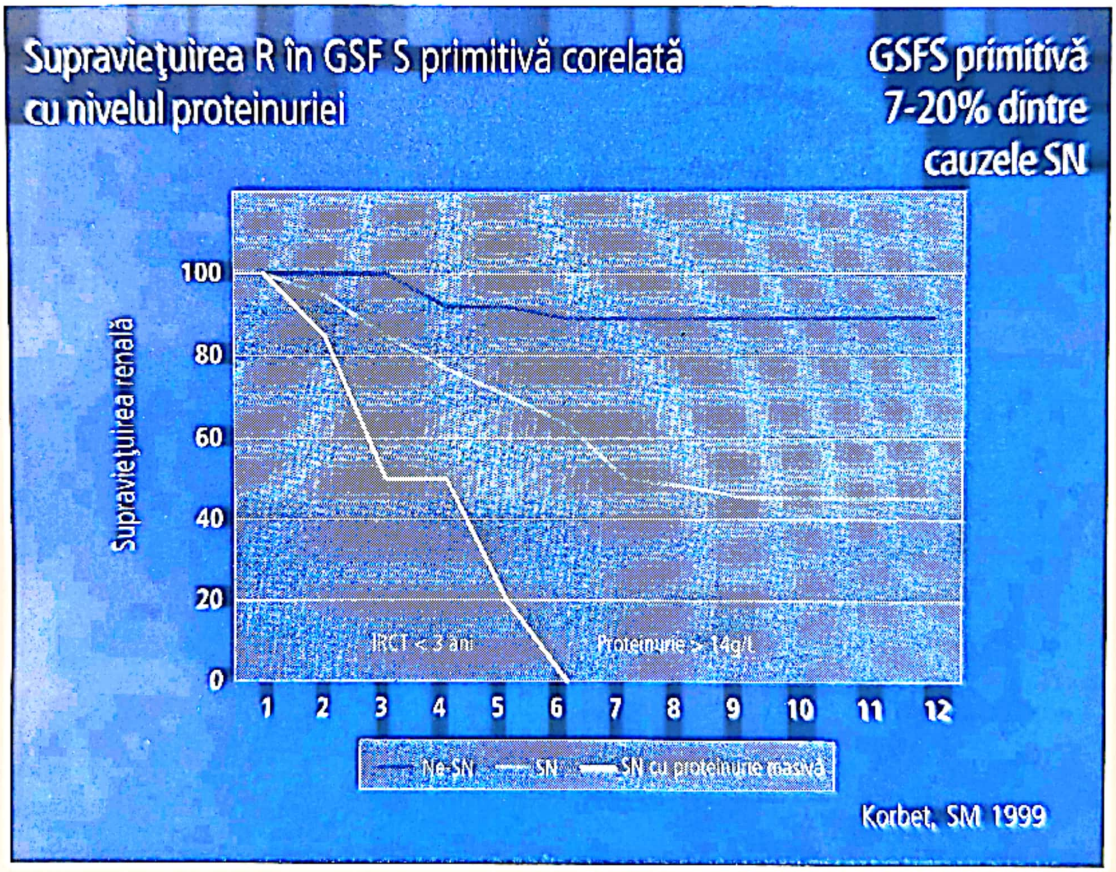
Legendă:
RC 1 = remisiune completă după prima cură
RC 2= remisiune completă după mai multe recăderi
CD = corticodependent
CR = corticorezistent
CD RC = corticodependent, 1/3 remisiune completă după IS
CR RC = corticorezistent, 1/3 remisiune completă după IS
EX = exitus

SN din glomeruloscelroza focală şi segmentară GSFS

HTA 50%
Alterarea RFG 20-40%
Microhematurie 40-60%
Raport M:F 2:1

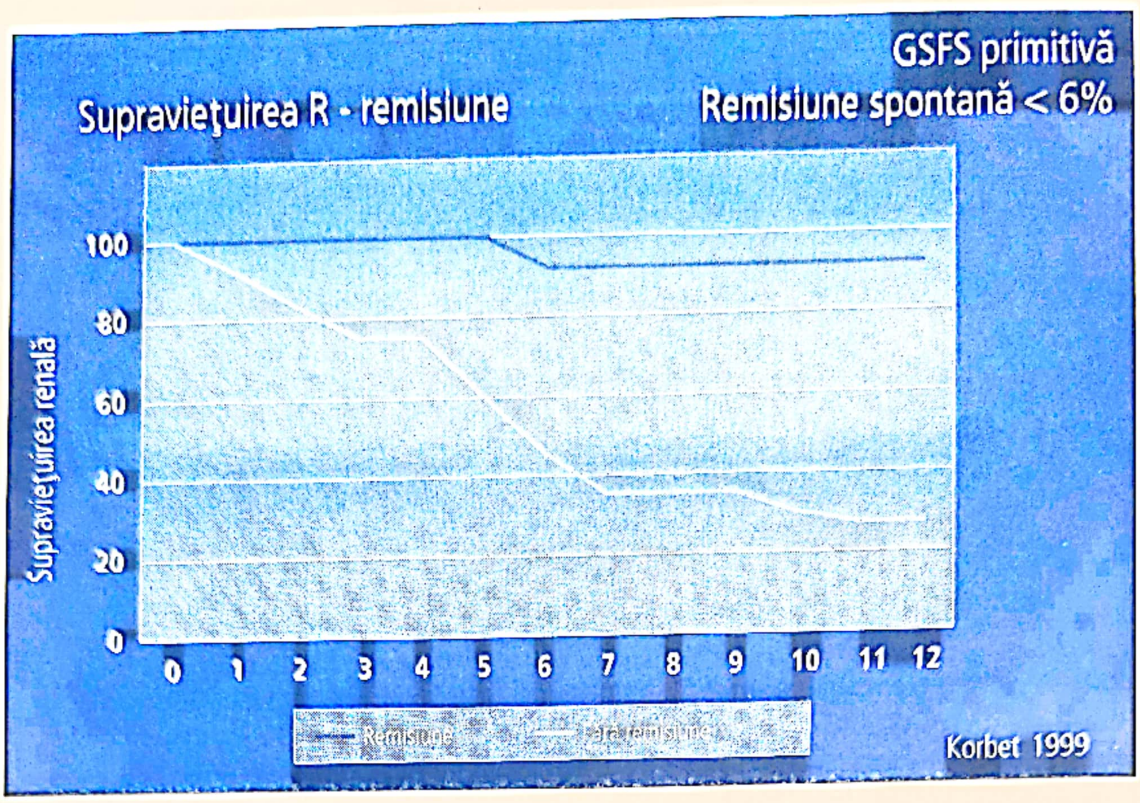
Scanned with OKEN Scanner



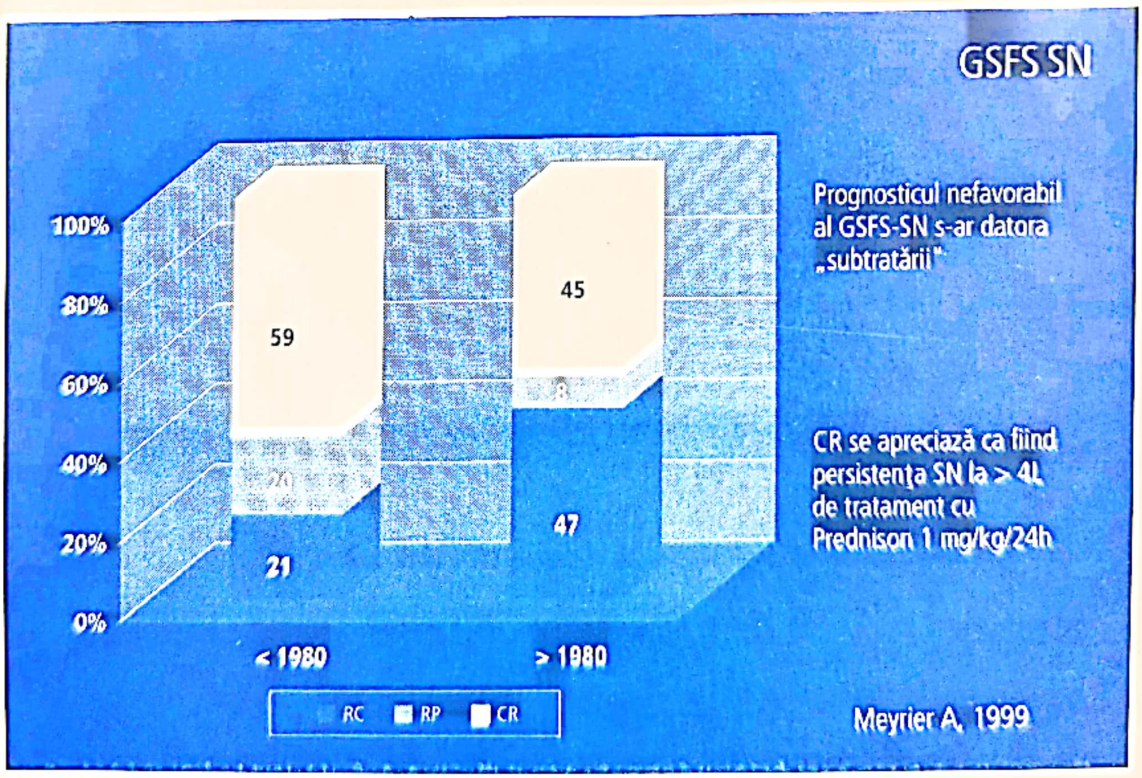


GSFS primitivă reprezintă 7-20% dintre cauzele SN la adult. Supravieţuirea renală la cei cu proteinurie ne-nefrotică este de > 80% la 12 ani; la cei cu proteinurie de rang nefrotic este de 48% la 12 ani iar cei cu proteinurie masivă (> 14 g/l) evoluează spre IRC în mai puţin de 3 ani de evoluţie.

Scanned with OKEN Scanner

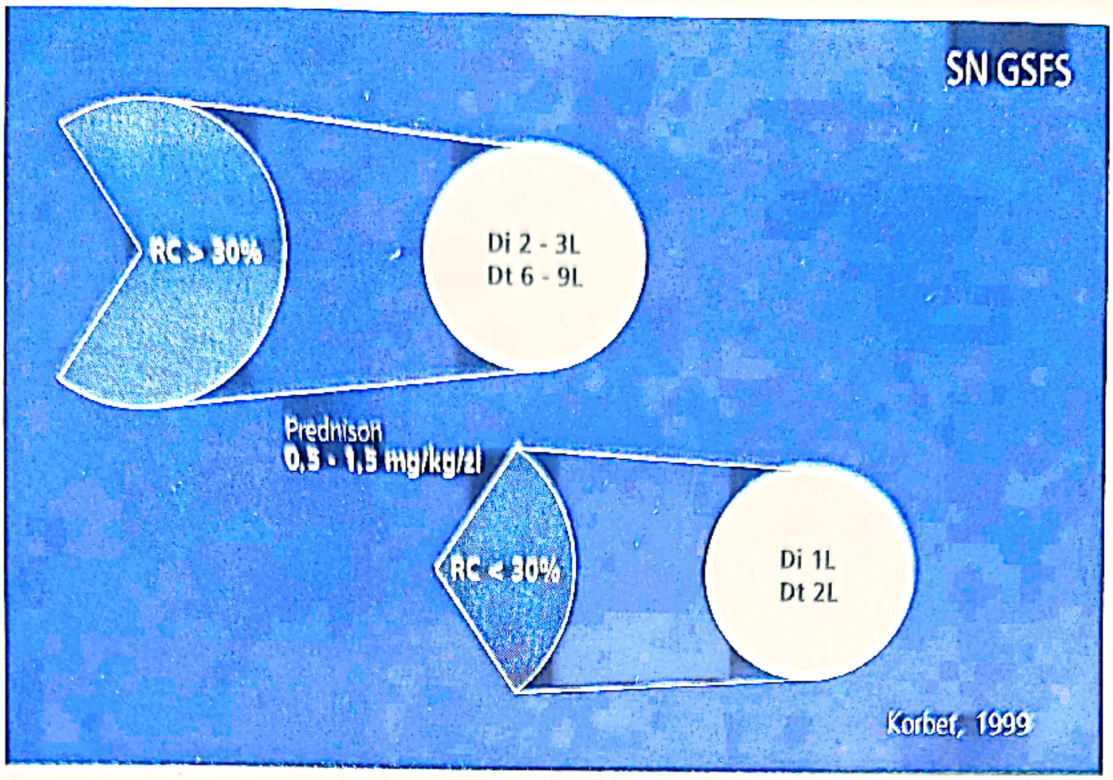


Evoluţia naturală a GSFS presupune remisiunea spontană în < 6% din cazuri (procent foarte mic). Numărul cel mai mare de cazuri evoluează cu proteinurie persistentă sau înspre insuficienţă renală lent progresivă.

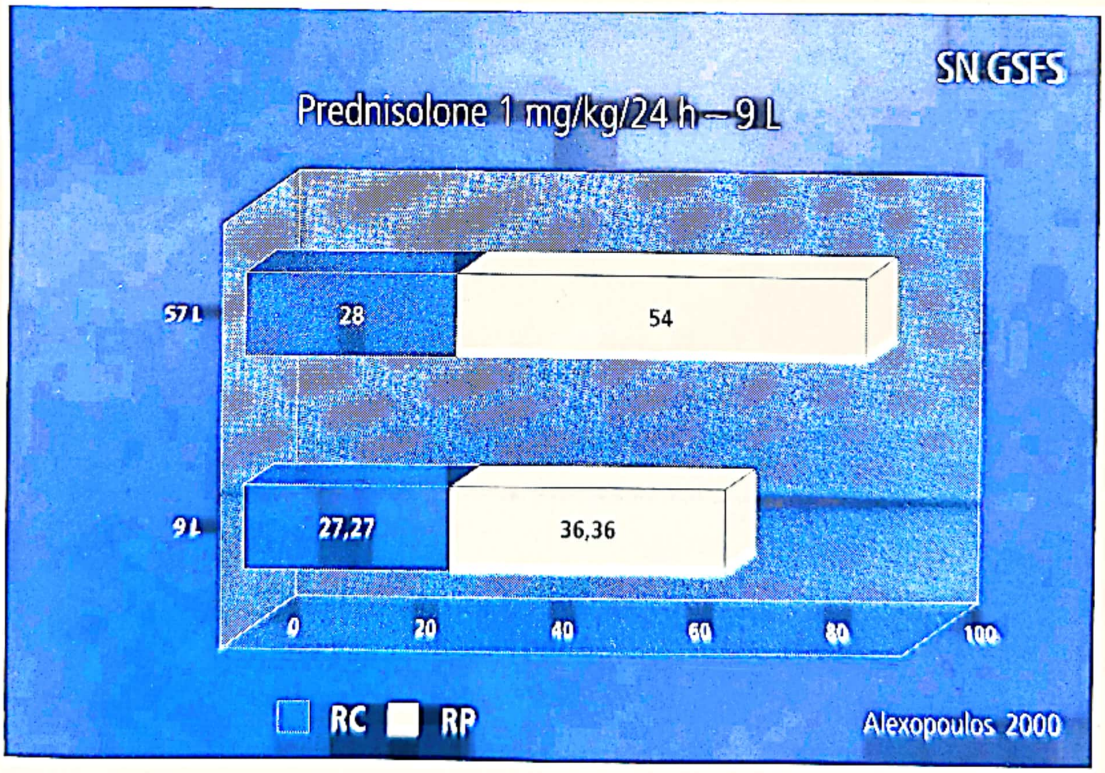


Înainte de anii '80 gradul de remisiune era mai mic datorită faptului că schemele terapeutice aveau o durată mai redusă de administrare a corticoterapiei. În cadrul acestei entităţi evaluarea terapeutică se practică la > 4 luni de tratament.

Scanned with OKEN Scanner



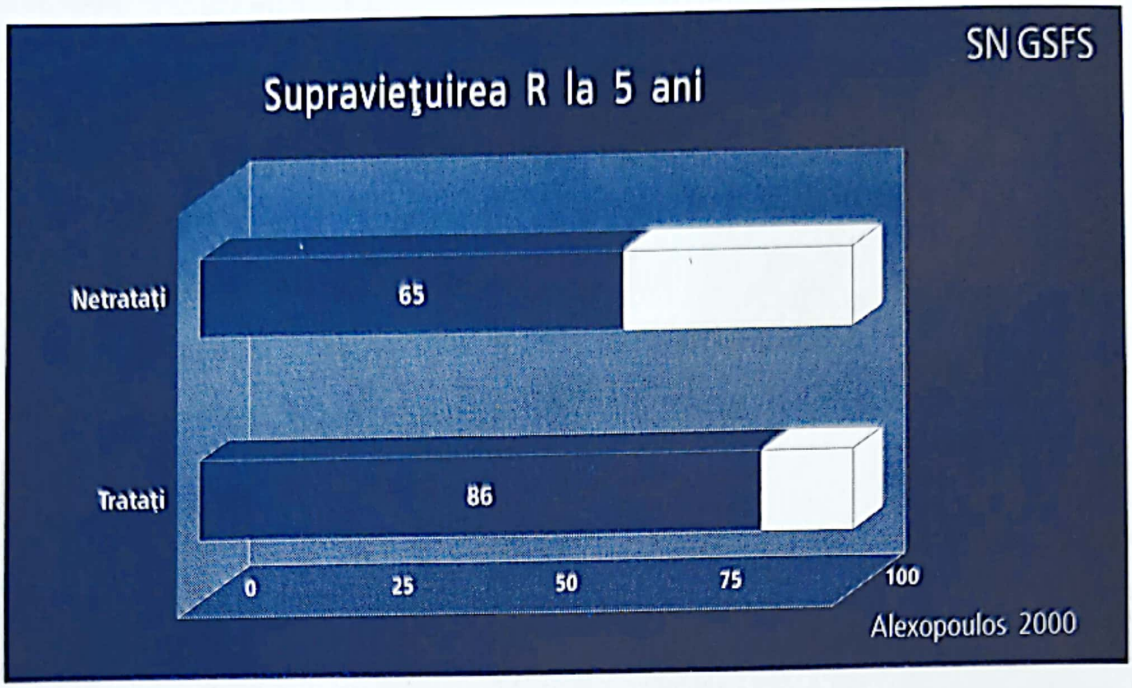
În 1999, Korbet a demonstrat că după administrarea unor doze comparabile de prednison s-a obţinut RC în > 30% dintre cazuri dacă doza iniţială a fost menţinută 2-3 luni iar durata totală a terapiei a fost de 6-9 luni.



Un studiu publicat în 2000 (Alexopoulos) a arătat că în cazul prednisolonului administrat timp de 9 luni remisiunea este mai mare după aproximativ 5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

SN GSFS



În acelaşi timp, supravieţuirea renală la 5 ani a fost net superioară la pacienţii trataţi.

SN GSFS

O schemă terapeutică recomandată ar fi:
Prednison
1.1 mg/kg/24h (< 80 mg/24h) = 8-12 S
2. RC sau RP ⇒se reduce doza de P la 0,5 mg/kg/24h (60 mg altern) = 6-8 S ⇒ apoi se reduc treptat dozele cu oprirea administrării în 8 S
4. Fără răspuns la cura iniţială ⇒reducerea treptată a dozelor şi oprirea administrării în 4-6 S
5. Toleranţă digestivă redusă ⇒1-2 mg/kg/altern (< 120 mg/2 zile) 4-5 L

Korbet 1999

Recăderea > R prelungită > 6L ⇒a doua cură de prednison poate fi suficientă

Recăderile frecvente = > 2 R în < 6 L sau 3 – 4 R în < 1 an

Corticodependenţa = 2 R la reducerea dozelor P sau 1 R în < 1 L de la oprirea P

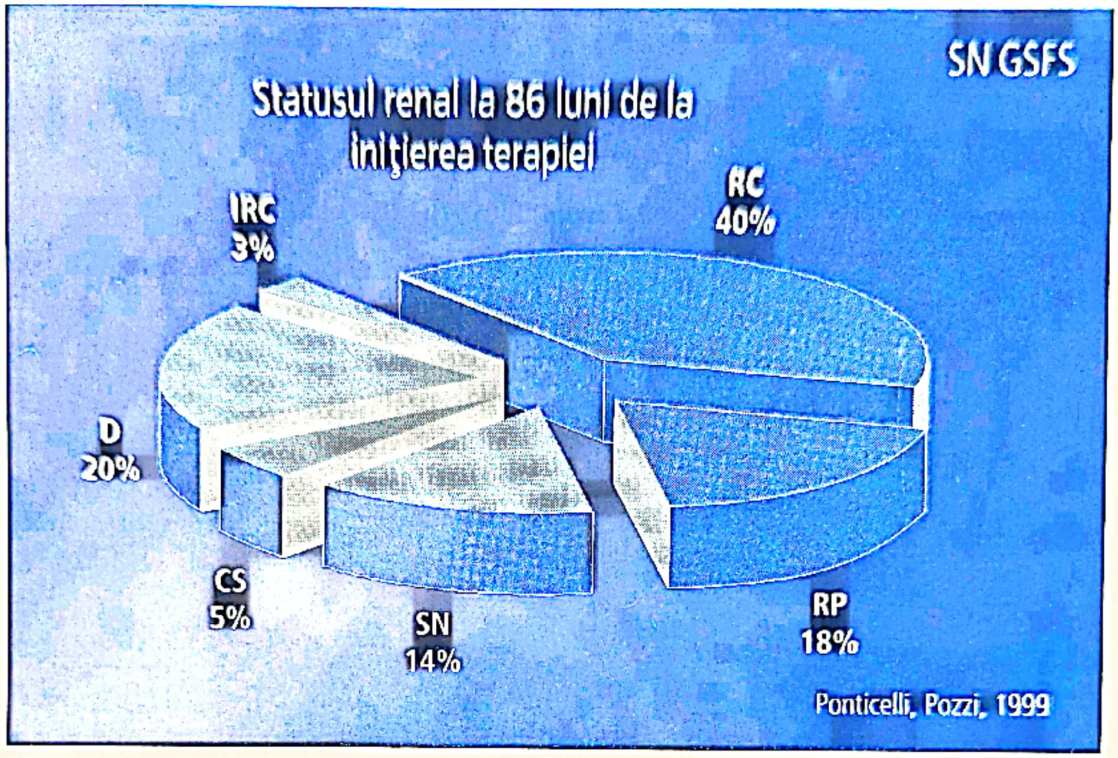
} Agenţi citotoxici CsA

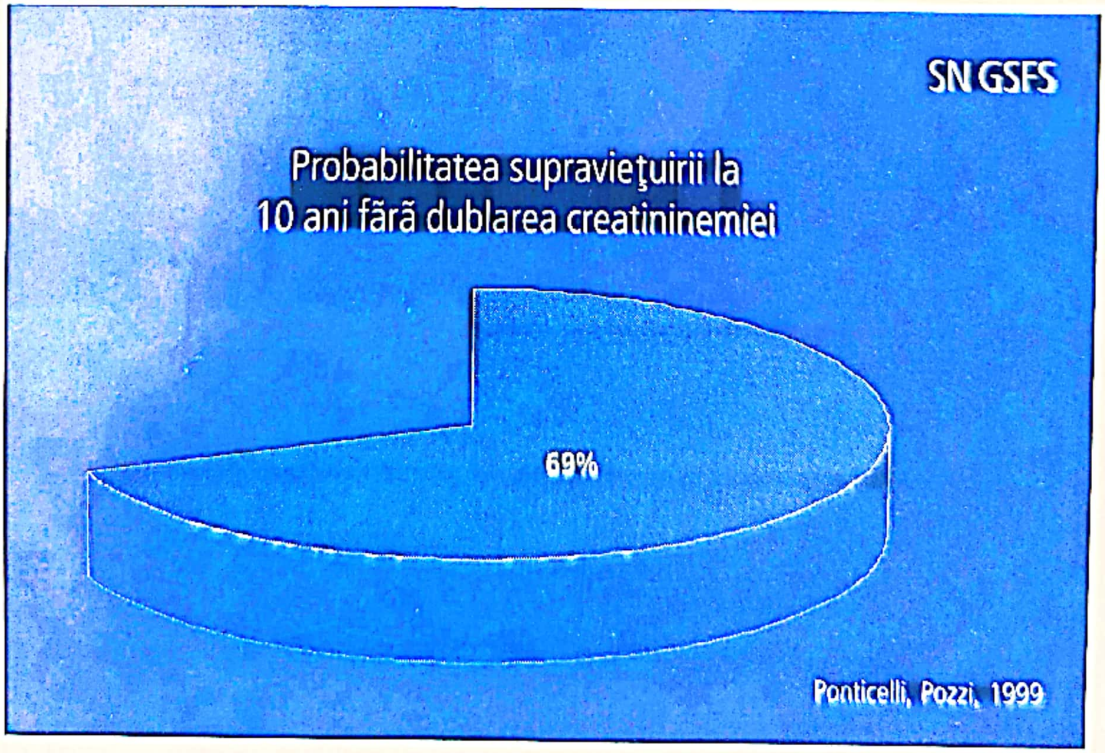
Corticorezistenţa => nici o opţiune terapeutică nu pare în avantaj.
Studii în curs pentru evaluarea eficienţei CsA, FK 506.

Korbet 1999

Scanned with OKEN Scanner

Dacă nu se obţine răspuns terapeutic (corticorezistenţă), unii autori recomandă întreruperea corticoterapiei, iar alţii administrează doze foarte mici de întreţinere în asociere cu imunosupresoare. Există studii care atestă eficienţa CsA sau a tacrolimusului, imunosupresoare folosite mai frecvent în transplant.





Scanned with OKEN Scanner

SN GNM

Cea mai frecventă cauză de SN la adult

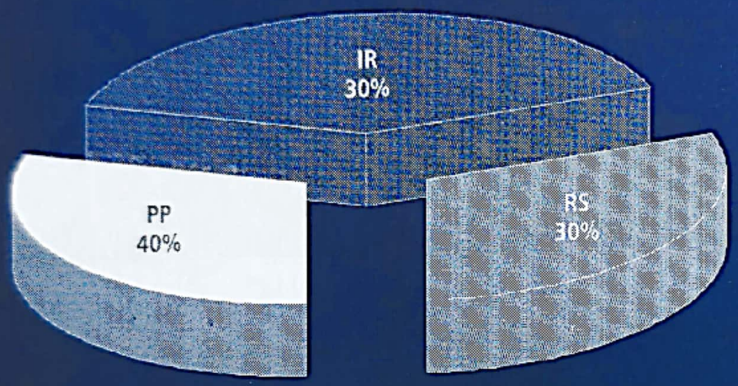
- 5-10% dintre toate biopsiile renale
- IR 10%
- HTA 10-20%
- Microhematurie 40-60%
- Tromboza venei renale 5-30%

Cattran D, 1999

GNM este cea mai frecventă cauză de SN la adult şi are diferite modalităţi de exprimare clinică, aşa cum se vede în tabel.

SN GNM

Evoluţie naturală



Legendă
IR = insuficienţă renală;
RS = remisiune spontană;
PP = proteinurie persistentă

Cattran 1999

GNM este ultima entitate abordată în prezentarea de faţă şi cea mai frecventă în cadrul SN şi în cadrul puncţiilor biopsie renale efectuate pentru proteinurie.

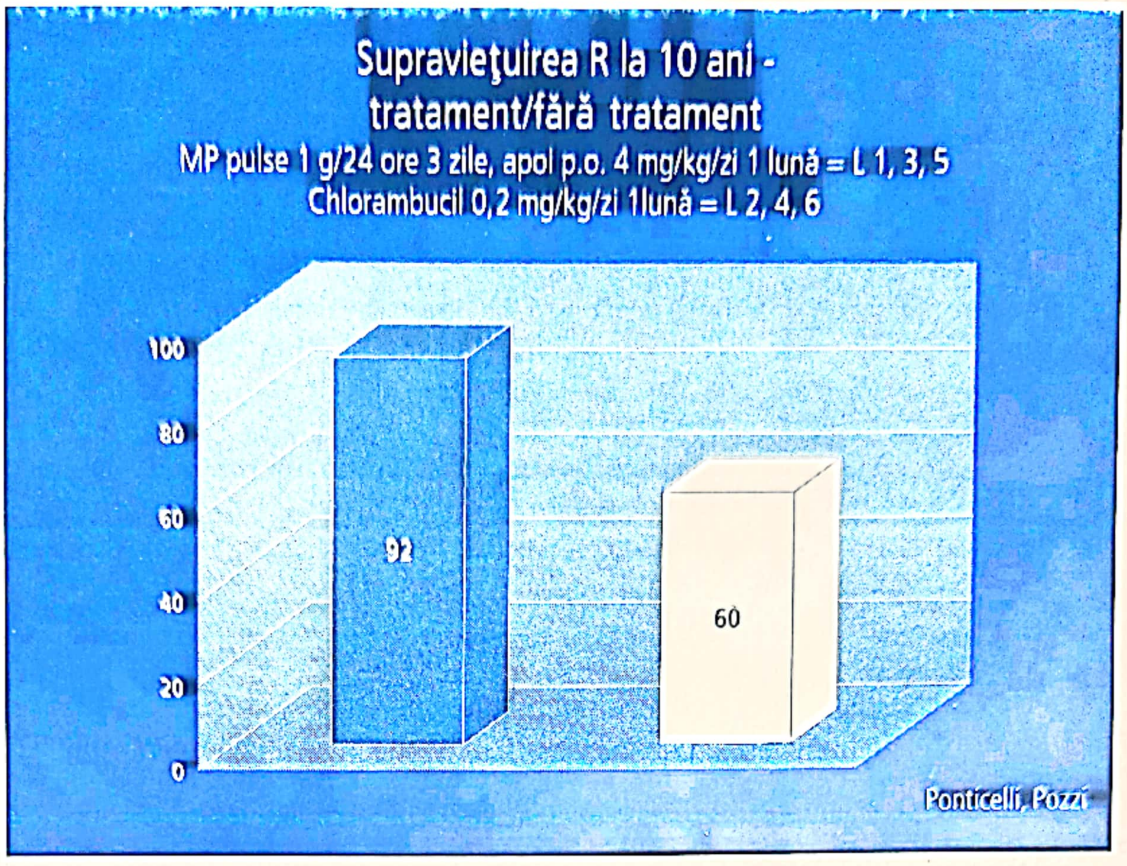
Factori de prognostic favorabil

- Remisiunea completă
- Reducerea proteinuriei < 3,5 g/zi

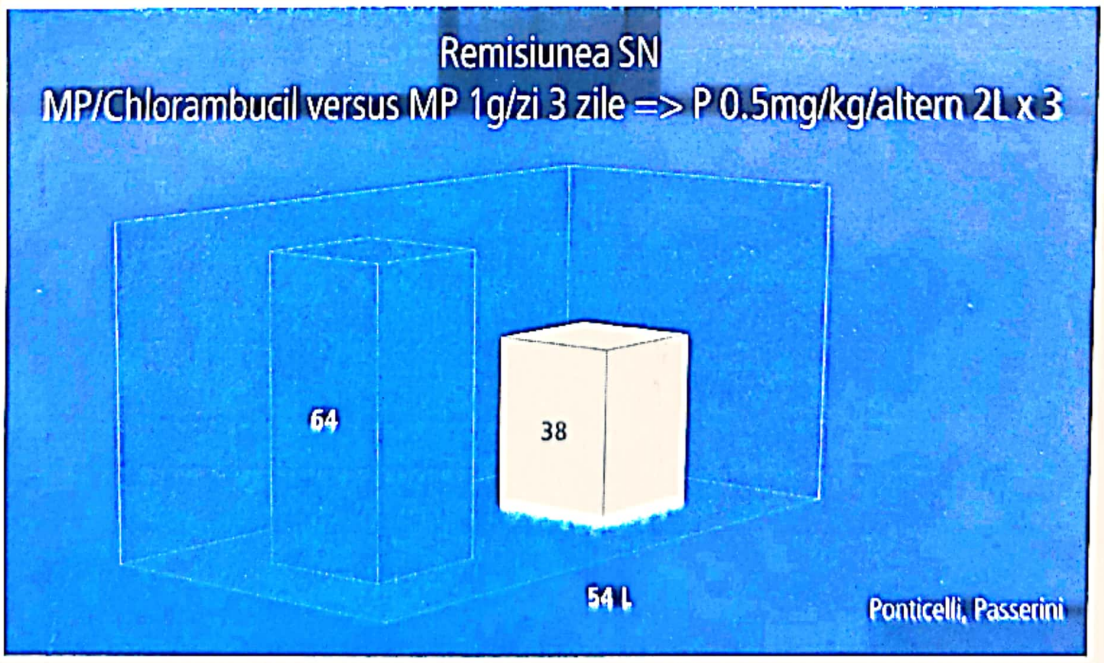
Tratamentul este controversat

Tratamentul GNM este controversat. Deoarece procentul de pacienţi care obţin remisiune spontană este atât de bun, multă vreme s-a susţinut (şi mulţi autori încă susţin) că netratarea GNM primare ar putea duce la remisiune fără ca pacientul să resimtă efectele adverse ale tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

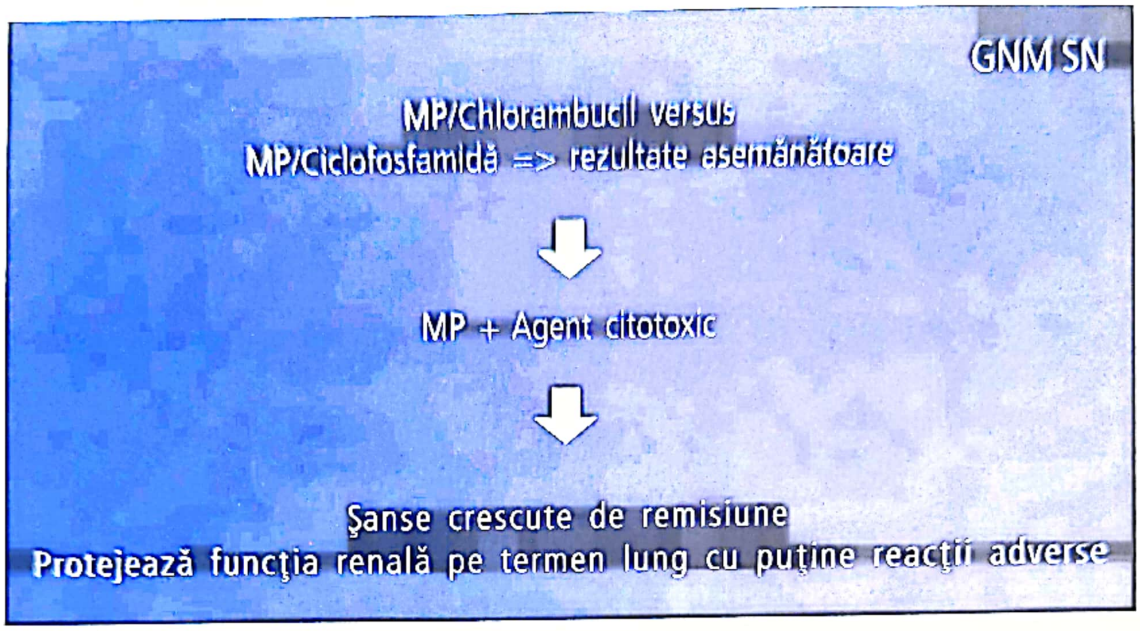


Se ştie că în GNM exprimată prin SN terapia este obligatorie. În continuare sunt prezentate trei studii (din ultimii 10 ani) într-o încercare de a demonstra eficienţa diferitelor scheme terapeutice pentru a se ajunge la o concluzie cât mai aproape de realitate. Primul studiu, efectuat de Ponticelli, a demonstrat că terapia cu metilprednisolon pulse urmată de administrarea de prednison p.o. în lunile 1, 3, 5 asociat cu chlorambucil administrat în lunile 2, 4, 6 duce la o remisiune în 92% din cazuri comparativ cu lotul pacienţilor netrataţi (60%).



Scanned with OKEN Scanner

Al doilea studiu compară schema anterioară cu administrarea singulară de metilprednisolon, cu urmărire 54 luni de la iniţierea terapiei, în care se observă remisiunea SN în 64% din cazuri în lotul pacienţilor trataţi cu metilprednisolon + chlorambucil.



Al treilea studiu a comparat schema MP + chlorambucil cu schema MP + ciclofosfamidă, după administrarea lor obţinându-se rezultate asemănătoare.

Un studiu recent (2001) arată că asocierea MP + CsA asigură un număr mai mare de remisiuni.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Annane D – (2001) – Corticosteroids for septic shock, *Crit Care Med*, 29: S117-S120
2. Annane D et al (2000) – A 3 level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin, *JAMA* 283: 1038-1045.
3. Bansal VK, Beto JA – *Am J Kidney Dis* 1997 Feb; 29(2):193-199
4. Bansal VK, Beto JA – Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials, *Am J Kidney Dis* 1997 Feb; 29(2):193-199.
5. Bollaert PE (2000) – Stress doses of glucocorticoids in catecholamine dependency: a new therapy for a new syndrome? *Crit Care Med*, 26:3-5.
6. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G et al – (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective randomized double-blind single center study, Crit Care Med, 27:723-732.
7. Ciocâlteu A. – Nefrologie, ediţia a 2-a. Infomedica 2001
8. Dandona et al. 1999, LWW
9. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG – Oxford Textbook of Clinical Nephfrology, second edition, Oxford University Press, 1998
10. Gourley MF, Austin MA, Scott D – *Ann.Int.Med.* 125:549, 1996
11. Greenberg A – Primer on Kidney Diseases, third edition, Academic Press, 2001
12. Jerry Appel, – „Novel Therapies for the Treatment of Lupus Nephritis", ASN, Annual Scientific Meeting, 2001
13. Korbert SM, Lewis EJ, – Lupus Nephritis Collaborative Study Group, *J Am Soc Nephrol*, 9:93 A, 1998
14. Ligtenberg JJM, Zijlstra JG – Relative adrenal insufficiency syndrome, 2002 Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine.
15. Makino H, Yamasaki Y, Hayashi Y, Haramoto T, Shihata K, Kumagai I, Taniai K, Takahashi K, Ota Z, – *Japanese Journal of Nephrology*, July 1990, 32(7):791-9
16. Meduri GU, University Tennessee Health Science Center, 2001
17. Meduri GU, Headly AS, Golden E et al – (1998-2002) Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving ARDS: a randomized controlled trial. *JAMA*; 280:159-165.
18. Opal SM, Cross A – Clinical trials for severe sepsis. Past failures and future hopes, *Inf Dis N Am* 1999; 13:285-287.
19. Philip M. Bulman and Gene Hunder, MD, MS – New Approaches for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, *Annals of Internal Medicine*, dec. 1998.
20. Robert A, Balk E, Weslwy Ely, Richert E, Goyette – Sepsis Handbook.
21. Van Leeuwen et al, 2001, *Crit Care Med* 29/5, LWW

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

NEUROCHIRURGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. A. V. CIUREA

Utilizarea corticoterapiei în patologia neurochirurgicală

Prof. Dr. A. V. Ciurea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. D. Bagdasar", București

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii au constituit o speranţă terapeutică reală, unanim acceptată în practica neurochirurgicală. Ei şi-au dovedit eficacitatea în tumorile cerebrale şi, în general, în procesele expansive intracraniene, având efect benefic asupra edemului cerebral perilezional. Utilizarea de rutină în traumatismele sistemului nervos, după o primă perioadă, de entuziasm, s-a restrâns asupra traumatismelor vertebro-medulare, unde efectele lor benefice se recunosc clinic. Dintre preparatele cortizonice, metilprednisolonul (MP) are acţiune antiinflamatorie şi antiedematoasă majore, recunoscute unanim.

MP este un glucocorticoid sintetic care are un efect antiinflamator de patru ori mai mare şi un efect mineralocorticoid cu 20% mai mic în comparaţie cu hidrocortizonul considerat standard. MP prezintă o durată de acţiune mai lungă decât hidrocortizonul, timpul său de înjumătăţire fiind de aproximativ 2,5 ore faţă de 1,5 ore pentru hidrocortizon. Timpul biologic de înjumătăţire este dependent de legarea sa plasmatică. Mai mult de jumătate din MP este legat de proteine plasmatice, astfel încât scăderea acestora la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală duce indirect la creşterea activităţii drogului. Datorită acestei particularităţi, timpul biologic de înjumătăţire este de 12-36 ore pentru MP faţă de 8-12 ore pentru hidrocortizon. Coeficientul de distribuţie al MP este aproape unitar, ceea ce înseamnă că se distribuie în întregul organism, situaţie ce se datorează în mare măsură lipofiliei pe care o manifestă medicamentul. MP nu este hidrosolubil dar poate fi injectat intravenos datorită unei modificări care permite dizolvarea din forma liofilizată de metilprednisolon sodium succinat, dar care se menţine sub formă de soluţie apoasă numai 48 ore, necesitând utilizarea imediată. Medicamentul activ este eliberat de către o esterază hepatică.

Mecanismele de acţiune ale MP asupra sistemului nervos central nu sunt diferite pentru cele două componente: măduva spinării şi encefal, *acestea fiind structuri similare atât embriologic cât şi organic.*

Redăm mai jos activitatea antiinflamatorie şi mineralocorticoidă a principalelor preparate cortizonice, cu evidenţierea acţiunii antiinflamatorii a MP.

Timp de acţiune	Activitate antiinflamatorie	Acţiune mineralo-corticoidă
Acţiune scurtă spre medie: Hidrocortizon (cortizol) Cortizon Prednison Prednisolon Metilprednisolon	scăzută nu tratament antiinflamator terapie de substituţie (ex. insuficienţa corticosuprarenală)	intensă
	intensă terapie antiinflamatorie cronică/ imunosupresie (ex. boli autoimune)	scăzută
Acţiune intermediară Triamcinolon Fludrocortizon	intensă	scăzută
Acţiune lungă Betametazonă Dexametazonă	intensă terapie antiinflamatorie acută (ex. şoc septic, edem cerebral)	scăzută

Când se administrează MP trebuie să se ţină seama de faptul că, pe lângă efectele favorabile, există şi efecte nedorite depinzând de contextul clinic, dozaj şi durata tratamentului. Utilizat pe o durată scurtă de timp, MP are minimum de efecte nedorite.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Patologia tumorală intracraniană şi intrarahidiană

Dr. Irina Ogrezeanu, Prof. Dr. A.V. Ciurea,
Dr. V. Ciubotaru
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti

Metilprednisolonul (MP) este un corticoid cu activitate mineralocorticoidă redusă, cu durată scurtă de acţiune şi efect puternic antiinflamator.

Metilprednisolonul este prezentat sub următoarele forme:

Medrol	tablete	4, 16, 32 mg
Solu-Medrol	fiole	125, 250, 500, 1000 mg
Depo-Medrol	fiole	40 mg

Primele 2 forme au utilitate în neurochirurgie.

Metilprednisolonul se utilizează în patologia tumorală în:

1. tratamentul limfoamelor SNC
2. tratamentul edemului cerebral asociat tumorilor cerebrale: meningioame, metastaze, glioame
3. compresiuni medulare epidurale tumorale.

De asemenea, MP are indicaţii majore:

4. peroperator în chirurgia leziunilor de trunchi cerebral
5. ca tratament de substituţie după rezecţia tumorilor hipofizare

1. Metilprednisolonul „high-dose" a fost ales pentru **tratamentul limfoamelor primare** ale SNC la pacienţii cu risc de recurenţă, cu toxicitate la terapia combinată, la pacienţii în vârstă, datorită capacităţii sale deosebite de a stabiliza bariera hematoencefalică (BHE) prevenind metastazarea limfocitelor maligne în substanţa cerebrală.

Rata de supravieţuire, apreciată la 6,6 luni de la începutul tratamentului, a fost crescută astfel la mai mult de 20 luni.

Tratamentul multimodal actual în limfoamele maligne

- CARMUSTINE
- VINCRISTINE
- METHOTREXATE (doză crescută)
- ETOPOSIDE
- METHYLPREDNISOLONE

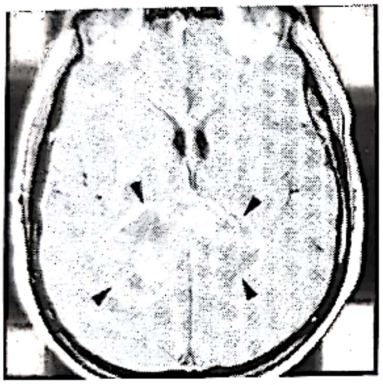
Yeh KH et al./ Oncology 1995 Nov-Dec; 52(6): 501-4

Scanned with OKEN Scanner

Limfom malign – regiune talamică stângă
O'Neil et al./Med Oncol 1999 Sep; 16 (3): 211-5
Cuny E et al./ Neurochirurgie 1998 Mar;44 (1): 19-21

Limfomul primar leptomeningeal cu celule T este o afecţiune extrem de rară. Pentru această afecţiune a fost alcătuită schema terapeutică ce cuprinde MP şi cu care a fost obţinută remisiunea completă la peste 20 luni după asemenea cură.

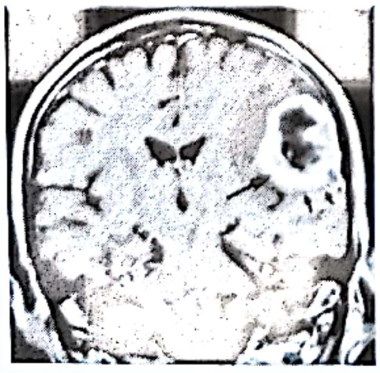
2. Metilprednisolonul „high-dose" a fost utilizat cu succes, obţinându-se ameliorare neurologică la 75% dintre pacienţii cu tumori cerebrale inoperabile.



Gliom malign „în fluture" la nivelul comisurii posterioare
Lieberman A et. Al/ J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977, Jul; 40 (7): 678-82

Examinarea CT cerebrală postoperatorie a demonstrat că efectul benefic s-a datorat:
- reducerii edemului cerebral
- inhibiţiei tumorale
- lizei tumorale.

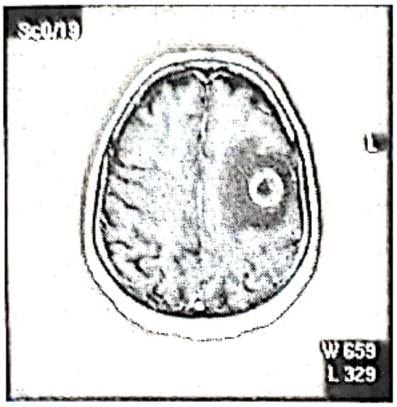
Asupra glioblastomului multiform (GM) având histologic receptori citoplasmatici pentru glucocorticoizi, metilprednisolonul are un efect antineoplazic demonstrat prin:
- rata de supravieţuire (10-15 luni) după rezecţie fără radioterapie (comparabilă cu cea obţinută prin radioterapie asociată rejecţiei);
- scăderea receptorilor de glucocorticoizi (examenul histopatologic al recidivelor);
- regresia tumorală (evidenţiată pe CT cerebrală).



Glioblastom multiform parietal stâng, cu marcat edem peritumoral
Elleman K et.al./Acta Neurol. Scand 1988 Ian; 77 (1):74-7

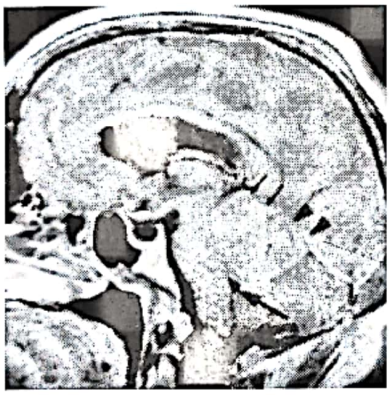
Scanned with OKEN Scanner

Efectul tranzitor al MP asupra edemului cerebral a fost demonstrat predominent în tumorile cerebrale maligne, care produc presiune intracraniană crescută înaintea aplicării tratamentului. Există o diferenţă în distribuţia apei intra/extracelular la nivelul interfeţei tumoră-creier între diferite tipuri histologice de tumori cerebrale. MP acţionează asupra apei extracelulare, ceea ce explică efectul mai intens asupra glioamelor şi metastazelor.



Metastază cerebrală parietală stângă cu edem perilezional

De asemenea, este dovedit efectul tranzitor al MP asupra edemului cerebral peritumoral, în meningioamele intracraniene, mai ales cele maligne.



Meningiom profund la nivelul tectului mezencefalic şi ariei pineale

Studiind efectul MP asupra edemului asociat tumorilor cerebrale în general, s-a demonstrat că **elastanţa periventriculară** scade în primele 24 ore de tratament, obţinându-se ameliorarea clinică. Presiunea intracraniană, însă, scade în cea de a doua zi de tratament.

3. Compresiuni intrarahidiene epidurale tumorale. MP şi-a dovedit acţiunea în doze crescute în compresiunile medulare intrarahidiene prin mecanismul general de scădere a edemului peritumoral.

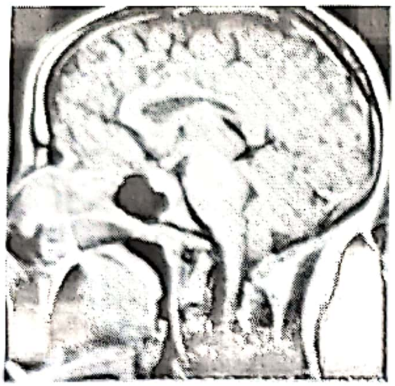
4. Tumorile de trunchi cerebral (bulb şi punte) sunt afecţiuni rare, cu un prognostic extrem de nefavorabil. Datorită morbidităţii şi mortalităţii intraoperatorii înalte, numărul intervenţiilor chirurgicale în aceste regiuni este scăzut. Pacienţii sunt **copii sau adulţi tineri cu capacitate de recuperare mare** din momentul în care intervenţia chirurgicală a fost realizată cu succes, ceea ce justifică necesitatea optimizării acestui tip de chirurgie.

În chirurgia leziunilor de trunchi cerebral corticosteroizii sunt administraţi de rutină, pentru prevenirea edemului produs de trauma chirurgicală.

Efectul metilprednisolonului „high-dose" este comparat cu cel al dexametazonei „high-dose" care se administrează de rutină, în ceea priveşte episoadele intraoperatorii de instabilitate hemodinamică.

Scanned with OKEN Scanner

DEXAMETAZONA i.v.	
PREOPERATOR (30 min)	1 mg/Kg (bolus)
LA 4 ORE	0,2 mg/Kg
METILPREDNISOLON i.v.	
IMEDIAT PRE-OPERATOR	30 mg (bolus)
POSTOPERATOR (23 h)	5,4 mg/Kg/h



Tumoră ponto-mezencefalică
K. Mursch et.al./ Acta Anasth Scand 2000 Ap; 44(4): 378-385

Studiile clinice au arătat că metilprednisolonul, comparativ cu dexametazona, reduce semnificativ episoadele de **instabilitate hemodinamică**, diminuând în consecinţă leziunile secundare cerebrale şi implicit morbiditatea peroperatorie.

Explicarea acestor observaţii rămâne neclară. Probabil că la nivelul trunchiului cerebral, histologic asemănător cu măduva, **metilprednisolonul are efectul favorabil observat şi în studiile NASCIS privind traumatismele medulare.**

De asemenea, spre deosebire de alţi corticosteroizi, **metilprednisolonul poate fi administrat în doze mari deoarece nu conţine fosfaţi.**

5. Metilprednisolonul este indicat de rutină ca **terapie de substituţie** în insuficienţa suprarenală secundară – datorată deficienţei de ACTH ce apare în tumorile hipofizare –, în doză de 4 mg/zi, tratament cronic.

Tumoră hipofizară gigantă

În concluzie, MP are indicaţii majore în patologia tumorală intracraniană şi intrarahidiană şi reprezintă o alternativă terapeutică eficace în perioada pre-, intra- şi postoperatorie, în contextul tratamentului multimodal al acestor afecţiuni. Dozele eficiente folosite trebuie să fie cuprinse între 200 şi 2000 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Patologia parazitară intracraniană

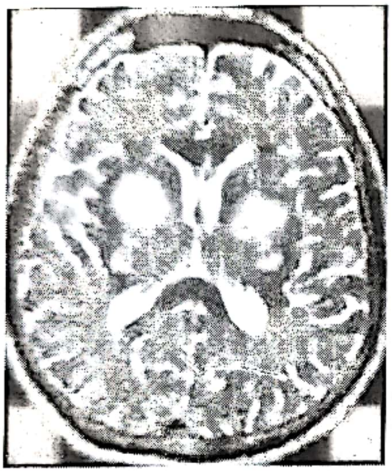
Prof. Dr. A. V. Ciurea, Dr. Ligia Tătăranu,
Dr. D. Mircea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Parazitozele sistemului nervos central includ o mare varietate de afecţiuni determinate de paraziţi ce invadează corpul uman temporar sau permanent, uneori existând un tropism special pentru sistemul nervos. Din punct de vedere clinic şi terapeutic numai câteva dintre aceste parazitoze sunt de interes neurochirurgical – în principiu cele care prin simptomatologia clinică sau radiologică amintesc de afecţiuni neurochirurgicale sau cele care au indicaţie terapeutică neurochirurgicală. Corticoterapia reprezintă o terapie adjuvantă valoroasă în cadrul acestor afecţiuni.

a. Toxoplasmoza

Toxoplasmoza este determinată de un protozoar intracelular – *Toxoplasma gondii,* a cărui gazdă definitivă este pisica. Omul poate fi gazda intermediară. Parazitul se poate transmite oral, transplacentar, prin transfuzii sanguine sau concentrate leucocitare, prin transplant de organe sau prin autoinoculare accidentală.



Leziuni multiple şi profunde de toxoplasmoză intracerebrală

Se diferenţiază o **formă congenitală** şi o **formă dobândită.** Toxoplasmoza congenitală poate îmbrăca o formă acută, cu meningoencefalită necrozantă, sau o formă cronică. Aceasta din urmă se poate depista consecutiv unor crize epileptice sau ca urmare a existenţei unei hidrocefalii interne. Crizele epileptice sunt consecinţa unei iritaţii corticale prin localizări intraparenchimatoase ale parazitului cu necroză şi calcificări. Hidrocefalia internă apare de obicei prin stenoza apeductului Sylvius, consecutiv unei inflamaţii a ependimului de la acest nivel. Toxoplasmoza dobândită se poate manifesta ca meningită, encefalită necrozantă focală sau difuză sau leziuni de masă unice sau multiple. Leziunile de masă sunt localizate cel mai frecvent la nivelul emisferelor cerebrale, mai ales în nucleii bazali şi la joncţiunea cortico-subcorticală. Pacienţii imunocompromişi (cei cărora li se administrează terapie imunosupresivă sau cei cu SIDA) sunt susceptibili de a face mai frecvent toxoplasmoză. La pacienţii cu infecţie HIV, toxoplasmoza cerebrală se întâlneşte în proporţie de 10-40%, de cele mai multe ori prin reactivarea unei infecţii latente.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Tratamentul medical este indicat în formele acute ale parazitozei şi asociază pirimetamina şi sulfadiazina. Se administrează timp de 4-6 săptămâni la pacientul imunocompetent şi peste 6 săptămâni la pacientul cu imunosupresie, sub monitorizare clinică şi neuroradiologică (IRM).

Corticoterapiei nu i s-au demonstrat efecte benefice sau nocive. MP se utilizează în formele multiple de toxoplasmoză, pentru scăderea edemului perilezional. De asemenea, MP are indicaţie în reacţiile alergice la sulfadiazină.

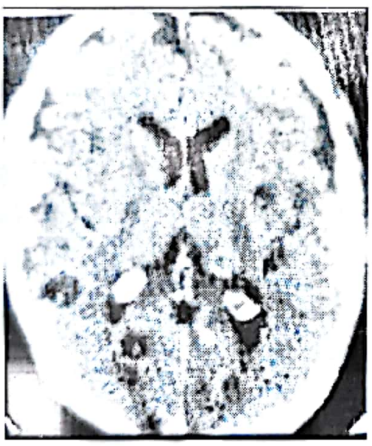
Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia este contraindicată atunci când se realizează testul terapeutic. Tratamentul chirurgical este indicat selectiv. Astfel, în forma acută, leziunile focale unice sau duble cu important efect de masă pot beneficia de aspiraţie stereotactică sau de microchirurgie. În forma cronică cu hidrocefalie se pot insera derivaţii interne ale LCR sau se pot realiza ventriculocisternostomii pe cale endoscopică.

b. Neurocisticercoza

Cisticercoza este cea mai frecventă parazitoză a sistemului nervos central. Ea este determinată de forma larvară a unui cestod – *Taenia solium*. Acest parazit are drept unică gazdă definitivă omul, iar drept gazde intermediare omul şi porcinele. Infestarea se poate produce prin ingestia ouălor existente în apă sau pe vegetale, prin contaminare ano-orală sau prin antiperistaltism.

Manifestările clinice ale parazitozei sunt variate, nu se poate descrie un tablou tipic. Au fost descrise câteva forme clinice: parenchimatoasă, intraventriculară, subarahnoidiană, intraselară şi spinală. Forma parenchimatoasă se caracterizează prin existenţa unor chisturi în masa cerebrală, cel mai frecvent la interfaţa substanţă cenuşie – substanţă albă. Simptomatologia grupează în acest caz crize epileptice, deficite neurologice focale şi/sau alterări ale funcţiilor nervoase superioare. Alteori, afecţiunea se poate manifesta sub forma unei encefalite difuze, imposibil de diferenţiat de o encefalită alergică sau virală. Forma larvară calcificată se relevă cel mai frecvent prin crize epileptice. Forma intraventriculară a parazitozei se caracterizează prin existenţa unor chisturi în sistemul ventricular sau prin ventriculită. Chisturile parazitare din sistemul ventricular pot bloca tranzitoriu căile de curgere a LCR, cel mai frecvent foramenul Monro sau apeductul Sylvius, determinând un sindrom de hipertensiune intracraniană. În forma subarahnoidiană există chisturi parazitare în spaţiul subarahnoidian, mai ales la nivelul cisternelor bazale, ca şi o inflamaţie subarahnoidiană ce duce la obliterarea căilor de drenaj al LCR.



Neurocisticercoză cu determinări multiple intracerebrale

Consecutiv apar semne şi simptome de hipertensiune intracraniană şi o hidrocefalie asociată. Fenomenele de vasculită ce apar la nivelul micilor artere terminale pot conduce la infarcte cerebrale multiple. Au fost raportate numai cazuri sporadice de cisticercoză intraselară. Afectarea spinală este rară şi greu de diferenţiat de alte afecţiuni neoplazice, inflamatorii sau degenerative medulare.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Tratamentul medical vizează în primul rând administrarea de antiparazitare de tip praziquantel sau albendazol în formele parenchimatoasă şi meningiană. Corticoterapia se asociază pentru diminuarea reacţiilor imunoalergice în primele zile de tratament. Anticonvulsivantele sunt utile în forma larvară calcificată. Tratamentul chirurgical este indicat în chisturile mari simptomatice, cu degradare neurologică în pofida tratamentului medical sau c

Scanned with OKEN Scanner

există semne de herniere cerebrală. În asemenea cazuri se poate opta pentru drenaj stereotaxic, puncţie-aspiraţie sau excizie microchirurgicală a procesului expansiv intracranian. Ruptura intraoperatorie a chistului parazitar poate determina o reacţie encefalitică, de aceea este recomandată administrarea de corticosteroizi. Tratamentul chirurgical îşi găseşte aplicaţia şi în formele cu hidrocefalie, când se pot elibera căile LCR prin aspiraţia endoscopică sau rezecţia microchirurgicală a proceselor expansive sau se pot realiza drenaje ale LCR sau ventriculocisternostomii endoscopice.

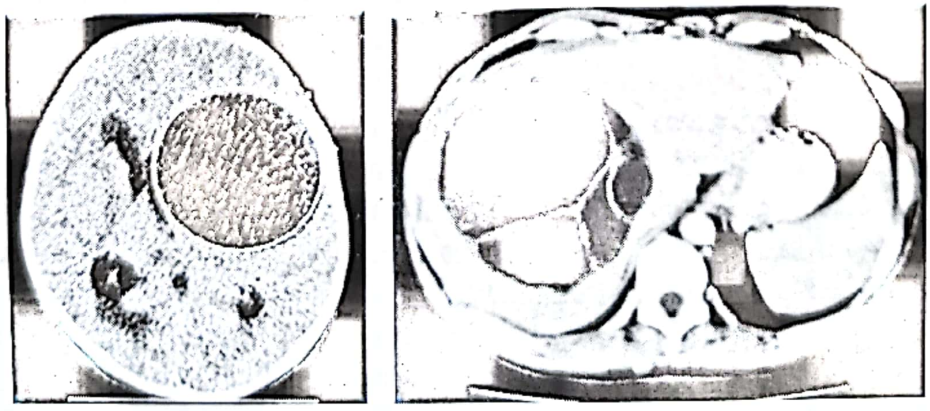
Corticosteroizii, în principal MP, se administrează în cazul asocierii unor fenomene de ependimită sau arahnoidită. În general, corticosteroizii se indică în neurocisticercoză atunci când există reacţii pseudotumorale, reacţii inflamatorii ale ependimului şi meningelor. MP are indicaţii majore în sindromul de hipertensiune intracraniană (mai ales în formele maligne de encefalită ce se întâlnesc la copii şi femei tinere).

c. Echinococoza

Echinococoza sau boala hidatică este determinată de forma larvară a unei tenii – *Echinococcus granulosus*. Omul este gazda intermediară (ca şi ovinele şi porcinele), boala manifestându-se prin dezvoltarea unor chisturi la nivel hepatic, pulmonar, cardiac şi/sau cerebral. Localizarea la nivelul sistemului nervos central s-a observat în circa 2% din cazurile de echinococoză. Gazdele definitive ale parazitului sunt caninele. Boala se transmite la om prin ingestia ouălor din apa sau vegetalele contaminate. Două tipuri de chisturi hidatice se pot dezvolta în gazda intermediară: uniloculate sau alveolare. Chisturile hidatice cerebrale sunt de obicei primare, unice şi de mari dimensiuni. Rar pot fi multiple, rezultând prin embolizare din chisturi aflate în ventriculul stâng sau prin infestare secundară după ruptura spontană sau chirurgicală a unui chist primar. Chisturile secundare sunt sterile şi nu prezintă strat germinativ.

Tabloul clinic al afecţiunii nu este specific. De obicei, pacienţii sunt din zone rurale endemice şi se prezintă cu simptome şi semne de hipertensiune intracraniană apărute de câteva luni, asociate în circa jumătate din cazuri cu semne de deficit neurologic. La copil se poate observa o asimetrie a craniului. Diagnosticul se bazează pe neuroimagistică (CT scan sau IRM).

Tratamentul ideal al bolii hidatice cerebrale este excizia chirurgicală a chisturilor. Scopul este rezecţia totală a leziunii, fără ruptura membranei şi diseminarea conţinutului. Consecinţele diseminării conţinutului chistic pot fi şocul anafilactic şi diseminarea secundară a paraziţilor. Tratamentul medical cu mebendazol sau albendazol are o eficacitate discutabilă în chistul hidatic cerebral.



Chist hidatic cerebral gigant Chist hidatic hepatic secundar

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia este indicată în chisturile hidatice mari, pentru diminuarea edemului perilezional şi mai ales în formele de echinococoză multilocularis. De asemenea, MP are indicaţie în chisturile hidatice multiple sau recidivate.

În concluzie, MP, prin efectele sale antiinflamatorii şi antiedematoase, reprezintă o terapie adjuvantă valoroasă în cadrul acestor afecţiuni, care trebuie luată în considerare în totalitatea arsenalului terapeutic. De asemenea, MP are efecte majore în diminuarea reacţiilor imunoalergice datorate tratamentului medical complex. În toate parazitozele însoţite de hipertensiune intracraniană MP are indicaţie primară pentru ameliorarea simptomatologiei clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Patologia infecţioasă intracraniană

Prof. Dr. A. V. Ciurea, Dr. Ligia Tătăranu,
Dr. D. Mircea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ABCESELE CEREBRALE

Abcesele cerebrale sunt supuraţii localizate la nivelul parenchimului cerebral. Prognosticul acestor afecţiuni s-a ameliorat în ultima perioadă datorită dezvoltării antibioticelor, a tehnicilor de identificare bacteriologică şi mai ales datorită dezvoltării neuroimagisticii. În pofida folosirii prompte a antibioticelor în combaterea infecţiilor predispozante, incidenţa abceselor cerebrale nu a scăzut. Aceasta poate fi rezultatul unei creşteri a populaţiei cu imunosupresie. Cauzele predispozante ale abceselor cerebrale sunt următoarele: existenţa unui focar supurativ contiguu, însămânţarea hematogenă dintr-un focar aflat la distanţă, soluţia de continuitate durală ca urmare a unui traumatism sau a unei intervenţii chirurgicale şi imunosupresia. Cauzele imunosupresiei pot fi variate: boli cronice debilitante, precum diabetul, terapia cu citostatice, terapia cu imunosupresive după transplante de organe, folosirea cronică de corticosteroizi pentru afecţiuni inflamatorii şi autoimune, sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA).

Tratamentul abceselor cerebrale este chirurgical şi medical. Tratamentul operator este indicat pentru orice abces cu diametru maxim mai mare de 2 cm. Exereza sistematică a abcesului în urgenţă a fost abandonată în favoarea puncţiei simple sau în condiţii stereotactice. Tratamentul medical agresiv trebuie să se aplice concomitent cu tratamentul chirurgical. El implică tratamentul antibiotic administrat pe cale generală şi locală, cel antiedematos şi anticonvulsivant. Medicaţia antiedematoasă nu se aplică sistematic, ci funcţie de contextul clinic – în principiu atunci când există o deteriorare neurologică ca urmare a unui important efect de masă sau a unui accentuat edem al substanţei albe. Se preferă în primele 48 de ore administrarea de soluţii hiperosmolare (manitol 20% în doze fracţionate), urmată de corticosteroizi (MP sau dexametazonă) o dată izolaţi germenii şi realizată antibiograma. Controversa asupra utilizării corticoterapiei îşi găseşte explicaţia în potenţialele efecte adverse asupra penetrării antibioticelor, asupra imunocompetenţei şi a depunerii de colagen, deci a încapsulării abcesului.

Abcese cerebrale parieto-occipitale multiple cu edem marcat perilezional

În concluzie, corticosteroizii, în special MP, reprezintă o terapie adjuvantă de valoare în supuraţiile localizate la nivelul parenchimului cerebral. În cazul abceselor cerebrale însă, aplicabilitatea corticoterapiei este discutabilă, punând în balanţă în fiecare caz riscurile şi beneficiile.

Scanned with OKEN Scanner

Traumatologia cranio-cerebrală

Prof. Dr. A. V. Ciurea, Dr. Jean Ciurea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. D. Bagdasar", București

Scanned with OKEN Scanner

Traumatismele cranio-cerebrale (TCC) au o tendinţă de extindere progresivă, existând previziuni că vor ajunge în topul mortalităţii şi al morbidităţii (pe locul al III-lea în ţările dezvoltate şi pe locul al II-lea în ţările în curs de dezvoltare).

Două milioane de victime cu TCC, din care o jumătate decedează şi cealaltă rămâne cu severe disabilităţi reprezintă numărul total raportat la nivel mondial anual.

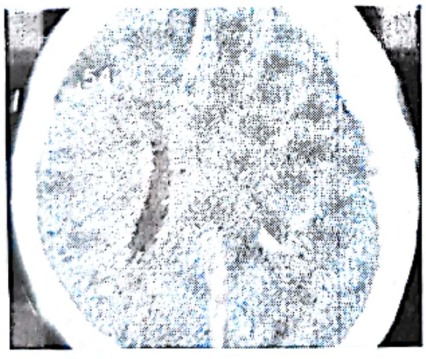
Tratamentul cu steroizi în TCC datează de aproximativ 30 de ani, dar studiile randomizate au eşuat să demonstreze eficienţa acestora. Cu toate că valoarea lor terapeutică nu a fost evidenţiată cert, totuşi corticoizii sunt utilizaţi încă pe scară largă. Având în vedere amploarea fenomenului traumatic şi tendinţa sa de creştere, un tratament cu steroizi care ar produce un beneficiu moderat ar putea fi semnificativ.

De exemplu, dacă indicele de mortalitate s-ar reduce de la 15% la 13%, şi similar şi morbiditatea asociată, atunci, la un număr prezumptiv de 500.000 de traumatizaţi s-ar preveni 10.000 de morţi şi tot atâţia handicapaţi sever. Numai studiile randomizate de amploare pot să pună în evidenţă aceste beneficii, pot infirma un beneficiu clinic moderat sau important sau chiar pot pune în evidenţă efecte nedorite ale tratamentului cortizonic (vezi CRASH).

Cel mai mare studiu asupra corticosteroizilor în TCC include numai câteva sute de pacienţi şi toate studiile totalizează în jur de 2.000 de pacienţi.

Menţionăm că eficienţa tratamentului cortizonic în patologia traumatică spinală a sporit interesul pentru utilizarea sa în patologia traumatică cerebrală. Efectele obţinute pe măduva spinării traumatizată după utilizarea de MP au dat un impuls extinderii cercetării creierului traumatizat. Totodată, unele studii au demonstrat efecte favorabile evidenţiate experimental pe şoareci în primele 48 de ore posttraumatic.

Deşi steroizii şi-au demonstrat indubitabil valoarea în terapia edemului tumoral, totuşi nu acelaşi lucru se poate spune despre edemul post-traumatic, neexistând date consistente că ne aflăm în faţa aceluiaşi mecanism molecular în ambele cazuri. Totodată, mecanimul intim al acţiunii steroidului este discutabil în anumite privinţe.



Traumatism cranio-cerebral cu edem şi deplasare de linie mediană

Metilprednisolonul (MP) a fost considerat ca un prototip şi utilizat în studii experimentale. Ipoteza că principalul mecanism de acţiune al MP se exercită asupra peroxidazei lipidice induse de radicalii liberi este formulată şi aici. Studiile în „vitro" au confirmat că MP în concentraţii mari este capabil de a inhiba peroxidarea lipidică în sinaptozomii cerebrali expuşi la superoxid generat de xantin oxidază. Aceleaşi studii au demonstrat pe un model experimental de rozătoare că MP reduce eficient peroxidaza lipidică la un nivel de 100 micromoli, în timp ce hidrocortizonul nu are efecte nici la niveluri de 1.000 micromoli (vezi şi traumatismele vertebromedulare).

Mecanismele de acţiune a MP sunt:

- Inhibarea peroxidării lipidice
- Inhibarea hidrolizei lipidice
- Menţinerea fluxului sanguin cerebral tisular
- Menţinerea metabolismului energetic aerob la nivel celular
- Ameliorarea reversării acumulării calciului intracelular
- Reducerea degradării neurofilamentelor
- Creşterea excitabilităţii neuronale precum şi a transmiterii sinaptice.

Datele experimentale au identificat un important grup de leziuni secundare extra- şi intracelulare care vor fi prezentate în cadrul traumatologiei vertebromedulare. Aceste categorii nu sunt independente, ele putând să interacţioneze. Astfel, evenimentele extracelulare pot conduce la afectări celulare. Strategiile de neuroprotecţie vizează acţiunile menite să contracareze aceste modificări. MP poate fi considerat un **neuroprotector** deoarece acţionează în unele situaţii prezentate.

Acţiunea MP este maximă, aşa cum s-a demonstrat experimental, la 30 mg/kg corp. O dată cu creşterea acestei cantităţi la 60 mg/kg corp apare o scădere a efectului neuroprotector, care reapare la 90 mg/kg corp, ceea ce descrie o activitate bifazică a acestui medicament.

În concluzie, după o primă perioadă de entuziasm, corticoterapia a fost abandonată în tratamentul de rutină al TCC, mai ales severe. Această terapie a fost reluată o dată cu rezultatele dovedite clar în patologia traumatică vertebromedulară. În aceste condiţii a apărut studiul CRASH pentru evaluarea exactă a efectelor steroidice în traumatologia cranio-cerebrală.

STUDIUL CRASH

Numele reprezintă iniţialele de la cuvintele *Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury* şi care semnifică randomizarea în corticoterapia după traumatismul craniocerebral cu afectarea conştienţei. Termenul de randomizare defineşte alegerea la întâmplare a tratamentului cu medicament sau placebo. Menţionăm că acest studiu este în derulare.

Se urmăresc efectele administrării corticosteroizilor asupra mortalităţii şi sechelelor neurologice la adulţi cu leziuni craniocerebrale şi afectarea conştienţei; studiul este: controlat placebo simplu şi pe un număr mare de subiecţi.

Pe studiile randomizate ale efectelor corticosteroizilor la pacienţii cu traumatisme craniocerebrale cumulate efectuate până în anul 1997 pe aproximativ 2000 de pacienţi, s-a constatat o scădere cu 2% (de la 39% la 37%) în grupul tratat cu steroizi.

Doze

Degenerarea neuronală posttraumatică poate implica peroxidarea lipidică, care poate fi împiedicată de metilprednisolon în doză de 30 mg/kg corp pentru un efect maximal. Dozele utilizate în studiile anterioare au fost mai mici şi deci şi efectul mai scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Structura studiului

Într-un studiu recent multicentric randomizat pe pacienţi traumatizaţi craniocerebral, în care s-au utilizat criterii de includere asemănătoare cu cele din CRASH, riscul de deces era de 15%, cu risc de prognostic nefavorabil (deces, incapacitate de muncă sau recuperare prelungită) de 43%. Se aşteaptă să existe un risc similar de prognostic nefavorabil şi în studiul CRASH.

Chiar şi un beneficiu de 2% în ceea ce priveşte supravieţuirea este semnificativ şi prezentul studiu este conceput să detecteze un beneficiu de această dimensiune. Numărul necesar pentru eficienţa acestui studiu este de aproximativ 20.000 de pacienţi, actualmente studiul fiind în derulare.

Pacienţii traumatizaţi craniocerebral incluşi în studiu: vârsta mai mare de 16 ani, TCC produs în mai puţin de 8 ore până la sosirea în spital, TCC a căror conştienţă este afectată (GCS mai mic sau egal cu 14). Heterogenitatea diferitelor tipuri de pacienţi incluşi în studiu (mai ales privind starea de conştienţă) este un punct forte al studiului şi nu un punct slab cum ar părea, şi aceasta deoarece la un studiu de această anvergură se poate depista cel mai bine ce tipuri particulare de pacienţi ar putea să beneficieze la maxim de acest tratament.

Sunt exceptaţi acei pacienţi care au indicaţii sau contraindicaţii precise de tratament cu cortizon.Trebuie să se excludă sedarea sau alte droguri când se evaluează starea de conştienţă.

Studiul CRASH se prevede a avea un efect ştiinţific, medical şi social şi probabil va lămuri acţiunea corticosteroizilor în TCC.

Concluzii

Deşi tratamentul steroidic în traumatologia cerebrală are o istorie mai lungă de un sfert de secol, studiile randomizate efectuate până în prezent nu au evidenţiat într-o manieră categorică eficienţa sa, aceasta datorându-se, conform aparenţelor, numărului insuficient de cazuri incluse în studii. Dacă se ia în considerare tendinţa de creştere continuă a numărului de traumatisme cranio-cerebrale, chiar şi un efect benefic de numai 2% poate să reprezinte, raportat la un număr mare de accidente, un efect pozitiv, ceea ce a realizat studiul CRASH până în prezent pe un număr de peste 3000 de pacienţi.

Pornind de la originea embriologică comună a encefalului şi a măduvei spinării, se poate extinde ipotetic efectul benefic al tratamentului cu MP asupra creierului traumatizat demonstrat de studiile NASCIS. La aceasta se poate adăuga eficienţa terapeutică maximală înregistrată în tratamentul edemului cerebral de origine tumorală, cu toate că mecanismele edemului traumatic par a fi diferite. S-a conturat un consens că mecanismul de acţiune a MP în traumatismul craniocerebral este asupra peroxidazei lipidice induse de radicalii liberi.

Scanned with OKEN Scanner

Traumatologia vertebro-medulară

Prof. Dr. A.V. Ciurea, Dr. J. Ciurea,
Dr. D. Mircea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti

Menţionăm că eficienţa tratamentului cortizonic în patologia traumatică spinală a sporit interesul pentru această medicaţie. Efectele obţinute pe măduva spinării traumatizată prin utilizarea de MP au dat un impuls extinderii cercetării şi la creierul traumatizat. Mecanimul intim de acţiune a steroizilor în traumatismele vertebro-medulare (TVM) este discutabil în anumite privinţe.

Metilprednisolonul (MP) a fost considerat ca un prototip şi utilizat în studii experimentale în TVM. Ipoteza că principalul mecanism de acţiune a MP este asupra peroxidazei lipidice induse de radicalii liberi este formulată şi aici. Studiile în „vitro" au confirmat că MP în concentraţii mari este capabil de a inhiba peroxidarea lipidică în sinaptozomii cerebrali expuşi la superoxid generat de xantin oxidază. Aceleaşi studii au demonstrat pe un model experimental de rozătoare cu TVM că MP reduce eficient activitatea peroxidazei lipidice la un nivel de 100 micromoli, în timp ce hidrocortizonul nu are efecte nici la niveluri de 1.000 micromoli.

Datele experimentale au identificat un important grup de leziuni posttraumatice secundare extra- şi intracelulare, intramedulare şi intracerebrale.

Leziunile extracelulare sunt:
- afectarea microcirculaţiei care duce la ischemie sau hemoragie
- tumefierea locală
- inflamaţia

Leziunile intracelulare sunt:
- cascada ischemică
- modificările electrolitice
- excesul de neurotransmiţători
- citotoxicitatea
- leziuni prin radicali liberi
- pierderea metabolismului energetic

Aceste categorii nu sunt independente, ele putând să interacţioneze. Astfel, evenimentele extracelulare pot conduce la afectări celulare. Strategiile de neuroprotecţie vizează acţiunile menite să contracareze aceste modificări. MP, acţionând în unele situaţii prezentate, are efect neuroprotector.

Ţinând seama de aceste mecanisme şi de acţiunea neuroprotectoare a MP, în literatură au apărut multiple studii asupra corticosteroizilor în TVM.

Dacă se exclud raportările sporadice şi studiile nerandomizate referitoare la tratamentul cu diverse preparate corticosteroidiene administrate în traumatismele spinale cu afectare radiculo-mielică, se poate considera că primul studiu controlat şi sistematizat a fost realizat sub forma *National Acute Spinal Cord Injury Study* (NASCIS I), în cadrul unui consorţiu constituit din 10 centre majore de traumatologie spinală din Statele Unite. În acest context, menţionăm principalele scale de evaluare a traumatismelor vertebromedulare cu afectare radiculo-mielică:

Scanned with OKEN Scanner

SCALA ASIA
(American Spinal Cord Injury Association)
Scala de gradare a forţei musculare

0 – deficit neurologic complet
1 – schiţa de contracţie musculară
2 – motilitate cu forţa gravitaţională eliminată
3 – motilitate contra gravitaţiei
4 – motilitate contra forţei de rezistenţă
5 – motilitate normală

Bracken şi colab – 1984

SCALA FRANKEL
Scala de severitate a traumatismelor spinale

A – deficit neurologic total
B – deficit motor total, păstrează sensibilitate
C – deficit de sensibilitate
menţine activitate motorie nefuncţională
D – activitate motorie funcţională
E – fruste deficite neurologice

Bracken şi colab – 1984

Început în 1977, studiul NASCIS I a durat 5 ani, iar rezultatele au fost publicate de Bracken şi colab. în 1984 (1). În maniera dublu-orb, pacienţi cu traumatisme spinale cu afectare neurologică completă şi incompletă au primit mega-doze de metilprednisolon (MP) (1000 mg bolus, 250 mg/6 ore), respectiv doze convenţionale de metilprednisolon (100 mg bolus, 250 mg/6 ore), timp de 10 zile.

NASCIS I (1977-1984)

Lot 1. MP megadoze
Lot 2. MP doza clasică
– timp variabil de la traumatism la tratament
– 10 zile de tratament

Nu s-a demonstrat nici un beneficiu terapeutic al megadozelor de cortizon.

Scanned with OKEN Scanner

În studiu au fost incluşi 330 de pacienţi. Analiza statistică a demonstrat că nu există o diferenţă semnificativă statistic între gradul de recuperare motorie sau senzitivă între lotul tratat cu megadoze de cortizon şi cel tratat convenţional, în timp ce complicaţiile de tip infecţios şi mortalitatea au fost mai frecvente, respectiv mai mari în lotul cu megadoze de cortizon. În consecinţă, studiul a demonstrat că nu există un beneficiu neurologic al tratamentului cu megadoze de cortizon în traumatismele spinale. Deficienţele acestui studiu au fost însă numeroase: nu a existat un lot placebo martor, doza de MP a fost prea mică, considerând doza eficientă de 30 mg/kg corp stabilită de Hall şi Braughler, iar timpul de la traumatism şi până la instituirea tratamentului a fost prea lung.

Reconsiderând toate acestea, un al doilea studiu (**NASCIS II**) a fost iniţiat în 1985. Studiul s-a desfăşurat pe trei loturi de pacienţi: Lot 1. MP 30 mg/kg bolus, apoi 5,4 mg/kg/oră timp de 23 ore; Lot 2. naloxona 5,4 mg/kg bolus, apoi 4 mg/kg/oră, 24 ore; Lot 3. placebo – lot martor. Timpul de iniţiere a tratamentului – maxim 12 ore de la traumatism.

NASCIS II (1985-1990)
Lot 1. MP 30 mg/kg bolus, 5,4 mg/kg/h, 24 ore
Lot 2. Naloxona 5,4 mg/kg bolus, 4 mg/kg/h, 24 ore
Lot 3. Lot placebo
– 12 ore de la traumatism
– 24 ore de tratament
– 1 an follow-up
– rezultate: eficienţa în primele 8 ore

Studiul NASCIS II a durat 5 ani şi rezultatele au fost publicate în 1990. A intrat în studiu un număr de 487 de pacienţi, urmăriţi cel puţin un an după traumatism. Timpul mediu de la traumatism la tratament a fost de 8,7 ore. Traumatismul spinal a fost complet în 60% din cazuri şi incomplet în 40%. Au fost urmăriţi timp de 1 an 95% dintre pacienţi. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că pacienţii care au fost trataţi în primele 8 ore de la traumatism cu MP au evoluat neurologic statistic mai bine decât cei care au fost trataţi după 8 ore cu MP sau cu naloxonă, şi respectiv mai bine decât lotul placebo. Naloxona a fost de asemenea eficientă în primele 8 ore, dar cu o eficienţă cu 50% mai mică faţă de MP. Studiul NASCIS II a demonstrat eficienţa tratamentului cortizonic instituit rapid în primele 8 ore după un traumatism spinal. În plus, demonstrând eficienţa, chiar şi parţială a naloxonei, studiul NASCIS II a relevat necesitatea unui tratament complex, cu mai mult de un singur agent farmacologic în traumatismele spinale, în care fiziopatologia fenomenelor posttraumatice secundare este extrem de complexă.

În consecinţă, un studiu **NASCIS III** a fost iniţiat în 1991. Rezultatele au fost publicate după 6 ani. Acest studiu şi-a propus compararea tratamentului cu MP timp de 24 şi 48 de ore, faţă de tratamentul cu un nou agent farmacologic – inhibitor al peroxidării lipidice – tirilazad mesylate. Tratamentul a fost instituit (conform rezultatelor NASCIS II) în primele 8 ore de la traumatism la toţi pacienţii.

Din motive deontologice nu a existat un lot placebo - martor. Au fost studiaţi 499 de pacienţi în 16 centre neurochirurgicale din Statele Unite. Dintre aceştia, 92% au fost urmăriţi timp de 1 an.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele raportate iniţial au demostrat eficienţa tratamentului cu MP la 6 săptămâni, 6 luni, şi un an de la traumatism.

NASCIS III (1991-1997)

Lot 1. MP 24 ore
Lot 2. MP 48 ore
Lot 3. Tirilazad mesilate 48 ore
- fără lot placebo – considerente etice
- 8 ore de la traumatism
- 48 ore de tratament
- 1 an follow-up
- rezultate: eficienţa în primele 8 ore, necesitatea tratamentului complex, cu mai multe droguri

În aceste condiţii pare surprinzătoare opinia lui Hulbert care critică şi desfiinţează principiile terapeutice ale studiilor anterioare. Aparent, analiza statistică profesională minuţioasă relevă că NASCIS II şi NASCIS III nu au demostrat semnificativ statistic o îmbunătăţire a prognosticului pacienţilor cu traumatism spinal. Eficacitatea MP nu este ştiinţific dovedită şi, în acest sens, dacă administrarea pe 24 de ore de MP poate fi realizată în studii de cercetare clinică experimentală, administrarea timp de 48 de ore este cu certitudine contraindicată. Autorul acestei analize aprofundate (Hulbert RJ) este membru în Comitetul de Tratament Farmacologic al Traumatismelor Spinale, din cadrul Asociaţiei Americane de Neurochirurgie, dar concluziile articolului său nu reprezintă şi consensul Comitetului.

În concluzie, după datele din literatură, se apreciază unanim că rezultatele studiului NASCIS III sunt totuşi relevante şi trebuie luate în considerare. Astfel, tratamentul cu MP se consideră eficient dacă este administrat în doze corespunzătoare, în primele 8 ore de la traumatismul spinal, eventual în asociere şi cu alţi agenţi farmacologici neuroprotectori.

În final, se poate afirma că utilizarea steroizilor şi în principal a metilprednisolonului în traumatologia sistemului nervos reprezintă o alternativă terapeutică ce îşi dovedeşte cu multă probabilitate eficienţa.

Abrevieri:
ASIA - American Spinal Cord Injury Association
NASCIS - National Acute Spinal Cord Injury Study

Scanned with OKEN Scanner

Neuroterapie intensivă şi neuroanestezie

Dr. Lilica Roşu, Prof. Dr. A. V. Ciurea
Clinica I de Neurochirurgie
Spitalul Clinic de Urgenţă „Prof. Dr. D. Bagdasar", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea glucocorticoizilor în anestezie şi terapie intensivă

Glucocorticoizii se adresează cel mai frecvent următoarelor situaţii:

- vasoplegia septică
- leziunea pulmonară acută
- leziunea neurologică secundară.

Caracteristicile metilprednisolonului

Între steroizii de sinteză, MP prezintă unele caracteristici care-l diferenţiază de ceilalţi compuşi, facând preferabilă utilizarea acestuia, şi anume (2):

- efect mineralocorticoid scăzut, deci dezechilibre hidro-electrolitice mai rare;
- penetrabilitate tisulară mai bună (fără creşterea reacţiilor adverse). Legarea de proteinele plasmatice fiind mai mică decât a altor steroizi, se ating concentraţii tisulare mai mari. De exemplu, în ţesutul cerebral concentraţia eficientă se atinge de 6 ori mai rapid decât dexametazona.
- efect neuroprotector
- inhibiţia glandelor suprarenale este mai mică decât cea dată de steroizii fluoruraţi
- timp de acţiune mai scurt
- atrofie musculară mai redusă decât steroizii fluoruraţi.

Ca urmare, tratamentul cu MP în neuroterapie intensivă şi neuroanestezie se adresează stărilor de urgenţă şi situaţiilor cronice. În general, este vorba de administrarea de doze mai mari, de scurtă durată de MP, ceea ce face ca şi reacţiile adverse să fie mai mici decât tratamentul prelungit şi subdozat; se admite că, în general, administrarea unei doze mari, unice de MP, nu are contraindicaţii absolute (poate exceptând boala ulceroasă în puseu acut).

Mecanismele de acţiune

Mecanismele de acţiune ale glucocorticoizilor la nivel celular prezintă încă necunoscute. Preparatele de sinteză se diferenţiază de compuşii endogeni prin: fixare proteică, metabolism, acţiune intracelulară. Acţiunea la nivel celular a MP este de 2 tipuri:

- genomică – este cea care determină acţiunea antiinflamatoare şi antialergică şi implică prezenţa receptorilor specifici şi a lipocortinelor;
- nongenomică - este permisivă pentru AMPc intracelular şi explică acţiunea instantanee; are efecte asupra transportului ionic.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele MP sunt comune cu ale celorlalţi glucocorticoizi (imunomodulatoare, cardio-vasculare, hidro-electrolitice, digestive), dar şi specifice indicaţiilor în neuroterapie intensivă şi neuroanestezie (indicaţii care sunt sau urmează a fi confirmate de studii clinice).

Efectele MP în neuroterapie intensivă/anestezie

- Efectul antiinflamator; se acceptă că inflamaţia contribuie la apariţia leziunii ischemice după infarctul cerebral, atât prin intermediul migrării leucocitare, cât şi al mediatorilor umorali (citokine, chemokine) generaţi la nivelul SNC traumatizat.
- Efectul neuroprotector; dozele mari de MP îşi exercită acest efect în traumatismele coloanei vertebrale prin:
  - inhibarea peroxidării lipidice
  - inhibarea eliberării acidului arahidonic
  - menţinerea irigării tisulare
  - menţinerea metabolismului aerob
  - inhibarea pătrunderii ionului de calciu intracelular
  - inhibarea degenerării neurofilamentelor
  - restabilirea potenţialului membranar
  - restabilirea transmiterii sinaptice.

Între alţi agenţi, steroizii (inclusiv MP) sunt citaţi ca posibili agenţi de protecţie cerebrală în timpul perioadelor de ischemie cerebrală focală; nu există însă studii clinice randomizate asupra utilizării lor în ischemia cerebrală prin hipotensiune arterială sistemică şi clipare vasculară temporară în neurochirurgia anevrismelor.

Alte efecte ale dozelor mari de MP

- reduc modificările barierei hemato-encefalice în teritoriile demielinizate
- reduc transvazarea leucocitelor prin legarea de celulele endoteliale ale venulelor postcapilare şi scăderea expresiei moleculelor de adeziune.

Patologia neurochirurgicală şi neurologică cu care ne întâlnim în secţiile de terapie intensivă şi care ar putea beneficia de terapia cu MP este variată şi constituie obiectul a numeroase studii, putând fi grupată după cum urmează:

1. Edemul cerebral
2. Traumatismele craniocerebrale
3. Traumatismele vertebromedulare
4. Analgezie
5. Afecţiuni neurologice.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

1. EDEMUL CEREBRAL

Edemul peritumoral (vasogenic). Utilizarea de peste 30 de ani în această patologie a steroizilor s-a dovedit clar eficace în formele histologice sensibile de tumori cerebrale şi anume: metastaze şi glioame cu grad intermediar şi mare şi, inconstant, meningioame.

În secţiile de terapie intensivă, cel mai frecvent se administrează MP în situaţiile acute, cu semne de hipertensiune intracraniană, simptomatologie severă şi mai ales pe durata perioperatorie: pre-, intra- şi postanestezic. Există, bineînţeles, mai multe protocoale terapeutice, de la administrarea a 200-500 mg i.v. timp de 5 zile şi reducerea ulterioară a dozei (funcţie de starea pacientului), până la administrarea preoperatorie a unei doze mari de MP (30 mg/kg) şi continuarea cu 5,4 mg/kg/h pentru următoarele 23 de ore, în tumorile de trunchi cerebral. Protocoalele recent propuse urmează a fi probate de studii clinice prospective, randomizate, neexistând o standardizare a acestei terapii.

Mecanismul de acţiune a MP în edemul cerebral vasogenic peritumoral este încă incomplet cunoscut; se pare că acesta depinde de prezenţa receptorilor specifici la nivelul ţesutului tumoral şi/sau de acţiunea asupra metabolismului prostaglandinelor cerebrale. Este o acţiune complexă, care mai implică: stabilizarea endoteliului cerebral (scăzând filtrarea plasmatică), inhibarea eliberării de alte substanţe potenţial toxice (radicali liberi, acizi graşi), creşterea utilizării locale şi globale a glucozei (ameliorarea funcţiei neuronale), influenţarea efluxului transcapilar de lichide. Studiile efectuate arată lipsa de efect asupra mărimii tumorii şi scăderii extravazării capilare.

Aplicarea locală de corticoizi pe tumori induse experimental, evitând reacţiile adverse (mai ales corticodependenţa din perioada de radioterapie postoperatorie), ar reduce mărimea tumorii şi ar creşte rata de supravieţuire.

MP este util şi după radiochirurgia stereotaxică a tumorilor acustice (doză unică postoperatorie de MP de 40 mg).

În **edemul cerebral citotoxic** eficacitatea MP (şi a corticosteroizilor) nu este demonstrată de studii randomizate. Studiile experimentale în ischemia cerebrală postanoxică şi studiile clinice în ischemia cerebrală de origine vasculară cu edem cerebral nu încurajează utilizarea MP.

Un domeniu de interes actual îl reprezintă ***prevenirea vasospasmului din hemoragia subarahnoidiană*** (şi deci a ischemiei cerebrale secundare tardive) prin administrarea de doze mari de MP, prin blocarea răspunsului inflamator declanşat de prezenţa sângelui în spaţiul subarahnoidian. Şi mai mult se studiază eficacitatea administrării intracisternale a MP pentru prevenirea vasospasmului din hemoragia subarahnoidiană (scade peroxidarea lipidică din pereţii arteriali şi din spaţiul subarahnoidian), precum şi asocierea MP cu azathioprina în prevenirea aceleiaşi patologii.

De asemenea, există studii experimentale ce investighează posibilitatea protecţiei cerebrale faţă de *ischemia cerebrală acută focală*, prin pretratamentul cu doze mari de MP (30 mg/kgcorp), studii clinice ulterioare fiind necesare pentru stabilirea semnificaţiei clinice (reducerea volumului infarctului cerebral?).

Edemul cerebral interstiţial de cauză inflamatorie – administrarea MP poate avea rol adjuvant (hidrocefalia obstructivă prin modificări inflamatorii ale spaţiului subarahnoidian şi ale vililor arahnoidieni). Indicaţia majoră este hidrocefalia post-meningoencefalită.

2. TRAUMATISMUL CRANIO-CEREBRAL (TCC)

Recomandarile standard ale *Trauma Brain Injury Foundation* subliniază că glucocorticoizii nu sunt recomandaţi în TCC sever, nici pentru reducerea presiunii intracraniene, nici pentru ameliorarea *outcome*-ului.

Actualmente există discuţii asupra acestui subiect, pornindu-se de la marea discrepanţă existentă între rezultatele studiilor în TCC sever şi traumatismul vertebromedular (TVM); sunt aduse critici modului şi timing-ului de administrare a MP în TCC în studiile existente şi se afirmă necesitatea unui studiu multicentric prospectiv în TCC sever (cu doze mari de MP şi cu parametri de timp similari studiilor tip NASCIS).

De asemenea, se subliniază că evaluarea doar a mortalităţii în TCC sever tratat cu doze mari de MP, subestimează efectele favorabile din TCC mai puţin sever (ex: studiul Gianotta – element de evoluţie pozitivă – recuperarea vorbirii).

3. TRAUMATISMELE VERTEBRO-MEDULARE

Tratamentul specific al leziunilor medulare cervicale cu doze mari de MP este pentru practica noastră o componentă a algoritmului general, care include:

- măsuri terapeutice de terapie intensivă
- stabilirea strategiei chirurgicale.

Mecanismul de acţiune al MP în această situaţie îl reprezintă inhibarea peroxidării lipidice a membranelor celulare indusă de radicalii liberi de oxigen (efect antioxidant specific), la posologie precisă. Acest tratament se adresează limitării propagării leziunii medulare secundare, ischemia ocupând un rol central.

Studiile multicentrice NASCIS II şi III au arătat necesitatea respectării posologiei stricte şi a precocităţii instituirii tratamentului (întrucât modificările patologice medulare apar precoce, la 2 ore posttraumatic şi progresează în primele 24 ore). Deci, fereastra terapeutică poate fi foarte scurtă şi efectul antioxidant al MP în doze mari trebuie menţinut pe toată perioada reacţiilor de autoliză medulară.

Rezultatele acestor studii, de ameliorare semnificativă a funcţiei motorii, promovează MP în doze mari ca singurul medicament ce a arătat un posibil efect pozitiv în studii clinice randomizate şi argumentează utilizarea sa de rutină în primele 8 ore posttraumatism (mai ales în primele 3 ore).

Nu trebuie însă neglijate criticile aduse acestor studii, legate de metodologie şi de evaluarea beneficiilor terapeutice, de efectele secundare ale tratamentului (mai ales pentru durata de 48 ore creşte riscul pneumopatiilor bacteriene şi al sepsisului, dar fără creşterea mortalităţii) şi de stabilire a dozei optime de MP.

Se pare că sunt necesare studii ulterioare pentru confirmarea rezultatelor.

Scanned with OKEN Scanner

4. ANALGEZIE - DUREREA CRONICĂ ŞI POSTOPERATORIE

MP este utilizat frecvent în tratamentul durerii cronice din radiculopatiile determinate de discopatiile lombare. Mecanismul de acţiune clasic acceptat ar fi reducerea edemului şi inflamaţiei rădăcinilor lezate; recent este implicată şi acţiunea de reducere a sintezei de prostaglandine spinale (prin inhibiţia fosfolipazei A2), implicate în percepţia dureroasă.

MP se administrează epidural. În ceea ce priveşte efectul potenţial neurotoxic, care s-ar datora propilenglicolului asociat, există studii histologice care nu au demonstrat leziuni neurologice sau inflamatorii. .

MP poate fi asociat în această indicaţie cu anestezice locale şi/sau opiacee (cel mai frecvent morfina).

Nu există studii sistematice despre eficienţa tratamentului, dar rezultate interesante sunt obţinute în timpul episoadelor acute.

În chirurgia herniei discale lombare, unde intensitatea durerii postoperatorii este mai importantă ca în leziunea cervicală, s-a studiat posibilitatea aplicării locale de grefon de ţesut gras îmbibat cu MP la nivelul rădăcinii nervoase, obţinându-se o analgezie eficace.

5. AFECŢIUNI NEUROLOGICE

– Encefalita lupică, componentă a determinărilor multisistemice ale lupusului eritematos diseminat, în faza de disfuncţie mentală, stare confuzională, febră, beneficiază de MP în doze mari: 1g/zi în primele 3 zile.

– *Miastenia gravis* – în forma severă, tratamentul cu MP în doze mari este benefic, bineînţeles, alături de celelalte măsuri generale de terapie intensivă. Schema terapeutică presupune administrarea a 2 g i.v. în 12 ore, repetat la 5 zile, 2-3 doze în total. Este mai puţin dăunătoare şi obţine o ameliorare mai rapidă decâ dozele convenţionale de prednison. În postoperator se trece la tratamentul per os.

– Sindroame neurologice paraneoplazice.

Efecte adverse

Efectele secundare ale MP sunt cele generale ale corticoizilor. Utilizarea chiar în doze mari, dar de scurtă durată, nu conferă riscuri suplimentare nete. De exemplu, în TVM, riscul hemoragiilor digestive este propriu leziunilor medulare cervicale.

Riscul infecţios, prin acţiunile imunodepresive, poate fi adus în discuţie pentru utilizările mai de durată (NASCIS III), ca şi efectele nutriţionale negative (în TCC). Majoritatea studiilor aduc în discuţie hiperglicemia indusă, cu posibilitatea de apariţie a acidozei intracelulare prin metabolismul anaerob al glucozei în condiţii de ischemie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Concluzii

MP reprezintă pentru practica de neuroterapie intensivă şi anestezie o alegere justificată de particularităţile de acţiune (în special efectul antioxidant), farmacologice şi de profilul reacţiilor adverse. Indicaţiile frecvente în doze mari şi de scurtă durată ale MP fac ca această terapie să fie uşor de manipulat şi cu minimum de reacţii adverse.

Protocoalele terapeutice sunt mai mult sau mai puţin standardizate, existând situaţii în care studii ulterioare rămân să demonstreze semnificaţia clinică a rezultatelor experimentelor efectuate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1997; 314: 1855-1859
2. Arnold H. Menez, M.D., Volker K. H. Sonntag, M.D. - „Principles of spinal surgery", vol 2, 771-776
3. Baffour R. Ph.D., Achanta K. M.D., Kaufman J., M.D., Berman J., M.D., Garb J.L., M.D., Rhee S. and Friedman P. M.D. - „Synergistic Effect on basic fibroblast growth factor and methylprednisolon on neurological function after experimental spinal cord injury " – *J. Neurosurgery* 83: 105-110, 1995
4. Blauloeil Y., Le Teurnier Y., Demeure D. - „Corticoides en anesthesie-reanimation" - Conferences d'actualisation p. 399-420, 1996 Elsevier, Paris et SFAR
5. Bra FJ, Barry M: Parasitic infections of the central nervous system. In Boss J, Thorton GF, eds.: Infectious Diseases of the Central Nervous System. Philadelphia, WB Saunders, 1985 pp. 171-206
6. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al: Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 251:45-52, 1984
7. Bracken MB. Pharmacological interventions for acute spinal cord injury (Cochrane Review In: Cochrane Library, Issue 4). Oxford: Update Software, 1999
8. Bracken MB., Shepard MJ, Collins WF, et al.: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study, *N Engl J Med* 322:1405-1411, 1990.
9. Bracken MB., Shepard MJ, Holford TR, et al.: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Study, *JAMA* 277:1597-1604, 1997.
10. Braughler JM, Hal ED, Means ED, et al.: Evaluation of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury, *J Neurosur* 67: 102-105, 1987.
11. Ciurea AV, Vasilescu G, Nuteanu L, Carp N: Cerebral hydatid cyst in children. Experience of 27 cases. *Child's Nerv Syst* 11: 679-685, 1995
12. Colli BO, Pereira CU, Assirati JR, Machado HR: Isolated fourth ventricle in neurocysticercosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Surg Neurol* 39: 305-310, 1993
13. Eduord A., Charpentier J., Chanson Ph. - „Corticoides en reanimation" - Conferences d'actualisation 2000, p. 465-488, Editions scientifiques et medicales Elsevier SAS, et SFAR.
14. Gaab MR, Trost HA, Alcantara A et al. Ultrahigh dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomised double-blind multicenter trial. *Zentralblatt fur Neurochirugie* 1994;55 135-143
15. Hall ED, Braugler JM, McCall JM: Glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids. Experimental studies in head and spinal cord injuries. In Steroids in Diseases of CNS. Edited by Capildeo, John Wilez and Sons, 1989
16. Holliman RE, Johnson JD, Savva D: Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in association with AIDS using the polymerase chain reaction. *Scand J Infect* Dis 22: 243-244, 1990
17. Hulbert R.J., M.D, Ph.D., FRCS (C) - „Methyl-prednisolon for acute spinal cord injury : an inappropiate standard of care" - *J. Neurosurgery* (Spine 1) 93: 1-7, 2000
18. Hulbert RJ, Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropiate standard of care, *J Neurosurg* (Spine 1) 93: 1-7, 2000.

19. Ildan F., Polat S., Gocer A.I., Isbir T., Mete U.O., Kaya M. and Karadal A. - „The effects of the Pretreatment of Intravenous High Dose Methylprednisolon on Na- K/Mg ATP-ase and Lipid Peroxidation and Early Ultrastructural Findings Following Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat" - *Acta Neurochirurgica* (Wien) 138:338-345, 1996
20. Leblanc R, Knowles KF, Melanson D, et al. Neurocysticercosis: surgical and medical management with praziquantel. *Neurosurgery* 18: 419-427, 1986.
21. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al.: Treatment of the central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med*, 84: 94, 1988
22. Mampalam TJ, Rosenblum ML: Trends in the management of bacterial brain abscesses: a review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 1988; 23: 451-458
23. McGrath Brian J, M.D.; Guy John, M.D. FRCP (C); Borel Cecilo, M.D.; Friedman Allan H., M.D.; Warner David S, M.D. - „Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Part 2 - Postoperative Management" - *Anesthesia & Analgesia* No 6, vol 81, December 1995
24. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1494
25. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
26. Shuji Kamano M.D. - „Are steroids really ineffective for severely head injured patiens?" - *Neurosurgery Focus* 8(1): Article 7, 2000
27. Task Force of the American Association of Neurological Surgeons and Joint Section in Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury. New York: Brain Trauma Foundation, 1995.
28. Tator C.H., M.D., Ph.D., Fehlings M.G., M.D., Ph.D, Thorpe K., Math M. and Taylor W., M.D. - „Current use and timing of spinal surgery for management of acute spinal cord injury in North America: results of a retrospective multicenter study" - *Journal of Neurosurgery*, No 1, vol 91, July 1999
29. Tator CH: Pathophysiology and pathology of spinal cord injury, in Wilkins RH, Rengachary SS(eds): Neurosurgery, ed 2. New York: McGraw-Hill, 1996, Vol 2, pp 2847-2859
30. Wadley JP, Shakir RA, Edwards Rice JM: Experience with neurocysticercosis in the UK: correct diagnosis and neurosurgical management of the small enhancing brain lesion. *Br J Neurosurg* 14:211-218, 2000
31. Yildizhan A., Pasaoglu A., Kandemir B.: Effects of dexamethasone on various stages of experimental brain abscess. *Acta Neurochir* (Wien) 1989; 96: 141-148
32. Yuceer N., Guven M.B., Yilmaz H.: Multiple hydatid cysts of the brain: a case report and review of the literature. *Neurosurgical Review*, 21: 181-184, 1998

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

NEUROLOGIE

COORDONATOR:
Acad. CONSTANTIN POPA

Folosirea glucocorticoizilor în afecţiunile sistemului nervos

Prof. Dr. Constantin Popa
Membru corespondent al Academiei Române
Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

La peste 50 de ani după introducerea în practica medicală a corticoterapiei, glucocorticoizii sunt astăzi indispensabili în numeroase domenii terapeutice.

Prescrierea actuală a diferitelor produse este mai bine codificată. Cu toate acestea, unii medici ezită deseori în utilizarea acestora, datorită efectelor secundare mult mai bine cunoscute după zeci de ani de la introducerea lor în terapie. Pe de altă parte, pacienţii nu sesizează sau exagerează unele efecte secundare.

Prescrierea unui preparat din grupa corticoizilor este o alegere care trebuie să ţină seama de: justificarea indicaţiei, tipul de corticoid prescris, posologie, modul de administrare şi durata tratamentului.

Utilizarea corticoizilor în patologia sistemului nervos central şi periferic a devenit curentă, deşi, în raport cu patologia sistemică, afecţiunile specifice nevraxiale ce beneficiază de această modalitate terapeutică sunt mai puţin numeroase.

Totuşi, în practica clinică, neurologul se află frecvent în situaţia unor determinări neurologice de tip inflamator, imunologic sau infecţios-alergic, cu caracter continuu sau episodic, în cadrul unor boli sistemice care la rândul lor răspund la terapia cortizonică.

Pe de altă parte, în orice afecţiune a structurilor nervoase putem observa, la ora actuală, când explorările imunologice şi cele imagistice sunt atât de avansate, procese şi modificări ce răspund favorabil la administrarea cortizonului o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp. Edemul cerebral, factorii traumatici, fenomenele vasculare, tulburările ionice, factorii endocrini etc. conduc episodic sau pe perioade mai lungi de timp la o serie de perturbări clinice ce pot fi rezolvate uneori numai prin corticoterapie, chiar dacă afecţiunea de bază nu se încadrează într-una din indicaţiile clasice ale corticoterapiei. Această situaţie specială ne conduce, de regulă, la utilizarea corticoterapiei de scurtă durată sau în bolus.

În domeniul neurologiei nu putem apela întotdeauna la regulile de consens, nici, din păcate, la medicina bazată pe dovezi; suntem obligaţi de unul sau mai multe din mecanismele bolii – cu apariţie episodică sau neaşteptată – să eliminăm cât mai rapid din evoluţia unei boli neurologice edemul sau inflamaţia, de exemplu, cu ajutorul corticoterapiei, pe o perioadă limitată de timp.

Această realitate, care se referă la toată patologia neurologică, de la stările comatoase până la o simplă neuropatie de nerv facial, pune neurologul într-o situaţie dificilă în deciziile sale terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

1. PARTICULARITĂŢILE TRATAMENTULUI CU CORTICOIZI ÎN AFECŢIUNILE SISTEMULUI NERVOS

În patologia nevraxială, practica medicală ne pune în faţa următoarelor eventualităţi:

1. Suferinţă nevraxială primitivă sau secundară;
2. Boală sistemică asimptomatică cu determinări cerebrale sau boală nevraxială cu manifestări sistemice;
3. Leziune focală sau difuză la nivelul structurilor cerebrale;
4. Localizare în „zone strategice", cu expresie semiologică largă sau risc vital comun de angajare;
5. Fenomene de insuficienţă cardio-respiratorie acută de cauză nevraxială;
6. Importanţa comorbidităţii – evaluarea riscurilor la vârste înaintate;
7. Tipul de corticoid, calea de administrare, timpul presupus de eficacitate în raport cu bariera hematoencefalică;
8. Supravegherea psihiatrică şi hidroelectrolitică;
9. Problema dozelor mari şi a dozelor mici în raport cu beneficiul imediat şi pe termen lung;
10. Elemente de potenţare – anihilare.

2. PRINCIPALELE INDICAŢII ÎN NEUROLOGIE

1. Bolile demielinizante, în principal scleroza multiplă;
2. Miastenia gravis;
3. Neuropatii, poliradiculoneuropatii cu determinism imun;
4. Polimiozite şi dermatomiozite;
5. Vasculite primitive ale SNC şi vasculite sistemice cu manifestări cerebrale;
6. Edemul cerebral de cauze diferite, în principal tumoral şi posttraumatic.

Scanned with OKEN Scanner

3. EFECTELE IMUNOLOGICE ALE CORTICOSTEROIZILOR

1. Scad numărul de limfocite T din sângele periferic, mai ales de limfocite CD4;
2. Scad capacitatea de răspuns a limfocitelor la stimulii excitatori;
3. Scad cantitatea de citokine eliberate din limfocite şi macrofage, ducând la diminuarea proliferării subpopulaţiilor de limfocite;
4. Inhibă eliberarea din macrofage a factorului de necroză tumorală (TNF) care are efect toxic asupra oligodendrogliilor;
5. Inhibă eliberarea interferonului din limfocite;
6. Diminuă activitatea macrofagelor şi fenomenul de expresie a receptorilor complexului major de histocompatibilitate;
7. Diminuă expresia receptorilor Fc la nivelul macrofagelor şi al neutrofilelor, reducând astfel efectul citotoxic al acestor celule;
8. Determină o scădere de lungă durată a producerii de IgG serice;
9. Scad sinteza de IgG la nivelul SNC;
10. Scad cantitatea anticorpilor antiproteină bazică a mielinei.

4. CORTICOIZII ÎN GENERAL

Respectând echivalentul de doză, diferiţii corticoizi au un efect antiinflamator comparabil. Totuşi, pentru o mai bună toleranţă este preferabilă alegerea unui corticoid cu timp de înjumătăţire biologică scurt, dar care să menţină o activitate antiinflamatorie eficace pe toată perioada nictemerală, antrenând o frenare hipofizară mai scurtă.

Modalităţile de prescriere sunt foarte diverse (cure scurte, lungi, bolus), funcţie de indicaţie. Efectele nedorite ale corticoterapiei sunt de temut în cazul utilizării dozelor mari sau în tratamentele de lungă durată. Respectarea contraindicaţiilor şi a precauţiilor de folosire poate reduce frecvenţa acestora.

Toleranţa depinde în egală măsură şi de teren: HTA, diabet, infecţii subiacente, pacient în vârstă, tratamente asociate. Se impune o supraveghere clinică şi biologică, o adaptare a dozelor care permite o mai bună toleranţă.

Scanned with OKEN Scanner

4.1. Tratamentul de scurtă durată

În patologia curentă, noţiunea de cură de scurtă durată desemnează un tratament administrat mai puţin de 10 zile.

În tratamentul de scurtă durată, axul corticotrop îşi regăseşte rapid şi spontan funcţia normală.

În acest context, nu este necesară prescrierea de doze regresive, oprirea tratamentului putându-se efectua brutal, cu excepţia situaţiilor în care este de presupus rebound-ul bolii la oprirea tratamentului.

Efectele acestui tip de tratament de scurtă durată sunt mai ales efecte antiinflamatoare, care au la bază următoarele mecanisme de acţiune:

- Inhibiţia fosfolipazei A2 şi a transcripţiei anumitor citokine (IL-1, TNF, interferon etc.) ce intervin în reacţia inflamatorie. Această inhibiţie antrenează diminuarea sintezei prosta-glandinelor, leucotrienelor şi a PAF (*Platelet Activating Factor*);
- Efect celular direct prin inhibiţia migrării leucocitelor, modificarea anumitor factori ai polinuclearelor neutrofile.

Corticoterapia în cură de scurtă durată este utilizată în primul rând pentru efectul său antiinflamator şi antiedematos.

În scopul obţinerii unei activităţi antiinflamatorii rapide şi puternice, posologia în cura de scurtă durată este de obicei de 1 mg/kg/zi echivalent de prednison la adult şi 1-2 mg/kg/zi la copil.

În scopul frenării minimale a secreţiei suprarenale este preferabil de a alege un corticoid cu o durată de frenare scurtă şi cu administrare în priză unică, dimineaţa, la micul dejun.

În cazul unei simptomatologii nocturne, doza cotidiană poate fi repartizată în mai multe prize (ultima înainte de ora 16).

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Tratamentul de lungă durată

Rămâne o opţiune terapeutică de bază pentru multe afecţiuni inflamatorii, autoimune şi neoplazice. Schema generală care ar trebui respectată constă în diminuarea cu 10% a dozei la fiecare 10 zile. În anumite afecţiuni, tratamentul poate fi menţinut timp de mai mulţi ani.

Pentru a preveni şi limita anumite efecte secundare ale corticoterapiei de lungă durată, se impun o serie de reguli de supraveghere.

Criterii de alegere

Criterii	Scopul
Utilizarea unui corticoid cu o durată de frenare scurtă şi slab retenţional	➢ Ameliorarea toleranţei
Folosirea dozei minimale eficace	➢ Reducerea la maximum a intensităţii anumitor efecte secundare sau evitarea apariţiei lor

Supraveghere

Clinică	Biologică
▪ Greutate ▪ Tensiunea arterială ▪ Troficitatea musculară ▪ Starea psihică ▪ Control oftalmologic anual (cataractă, glaucom)	▪ Ionograma sanguină (kaliemia) ▪ Glicemia ▪ Colesterolemia, trigliceridemia

Scanned with OKEN Scanner

Tratamente asociate

Tratament	Scop
În funcţie de teren:	
▪ Aport potasic dacă doza zilnică depăşeşte 20 mg echivalent prednison	➢ Evitarea riscului de hipokaliemie
▪ Vitamina D 400-800 UI/zi ▪ Calciu 1 g/zi	➢ Diminuarea riscului de osteoporoză cortizonică

Reguli igieno-dietetice

Reguli şi sfaturi dietetice	Interes terapeutic
	De evitat:
▪ Controlul aportului caloric	➢ Creşterea în greutate
▪ Limitarea grăsimilor animale	➢ Aspectul cushingoid
▪ Limitarea zaharurilor cu absorbţie rapidă	➢ Apariţia sau decompensarea unui diabet zaharat
▪ Regim hiperprotidic	➢ Slăbiciunea musculară (catabolism protidic)
▪ O activitate fizică regulată	➢ Osteoporoza
▪ Regim desodat dacă posologia este peste 15-20 mg/zi echivalent prednison. Regimul desodat va fi mai puţin strict pentru doze mai mici.	➢ Retenţia hidrosodată ce poate favoriza apariţia sau decompensarea unei HTA sau a unei insuficienţe ventriculare stângi, pe un teren predispozant.

Scanned with OKEN Scanner

4.3. Tratamentul cu corticoizi în bolus

Pulse therapy – corespunde administrării intravenoase a unor doze masive de glucocorticoizi, cel mai frecvent metilprednisolon, într-un timp scurt.

Administrarea unor doze foarte mari de corticoizi este posibilă astăzi pe cale orală. Apariţia comprimatelor de 100 mg de metilprednisolon (în România doza maximă de metilprednisolon comprimate înregistrată pe piaţă este Medrol 32 mg) oferă posibilitatea unei alternative la calea intravenoasă.

Acest tip de administrare conferă o eficacitate importantă şi durabilă, în timp ce efectele secundare grave sunt puţin numeroase.

Interesul acestui tip de tratament este dublu:

- Influenţarea rapidă a procesului inflamator;
- Reducerea dozei totale cumulate de corticoizi.

4.3.1. Modul de acţiune

Explicaţia beneficiului durabil al metilprednisolonului în bolus rămâne necunoscută şi se bazează foarte probabil pe asocierea efectelor antiinflamatoare şi imunologice.

S-a demonstrat diminuarea rapidă şi de scurtă durată a nivelurilor serice ale anumitor citokine circulante, cum este interleukina 1, depleţia limfocitelor T *helper* şi citotoxice, ca şi diminuarea numărului de limfocite exprimând antigenele HLA (clasa II) în lichidul sinovial. Aceste modificări nu se observă decât timp de câteva zile şi nu pot explica singure efectul durabil al bolus-ului.

4.3.2. Principalele indicaţii

- Manifestări extrarenale ale unor boli sistemice. În lupusul eritematos diseminat administrarea în bolus în caz de trombopenie severă, afectare cerebromeningee şi pulmonară duce la ameliorarea rapidă a simptomelor;
- Anumite vasculite necrozante: boala Horton, periarterita nodoasă, vasculita Churg şi Strauss, boala Wegener – în formele cele mai severe, eventual în asociere cu plasmafereza. Eficacitate rapidă asupra semnelor generale şi stabilizarea leziunilor viscerale;
- Poliartrita reumatoidă: în puseele evolutive. Control rapid al simptomelor articulare şi remisiune prelungită;
- Tratamentul de atac al anumitor sindroame nefrotice asociate sau nu unei boli sistemice;
- Boli hematologice şi neoplazice: purpura trombopenică imunologică, hemopatiile maligne;
- Transplantul de organ.

Scanned with OKEN Scanner

4.3.3. Modalităţi de prescriere

În general, corticoidul utilizat este metilprednisolonul. Doza la adult este de 500-1000 mg în bolus, iar la copil, de 15-30 mg/kg/zi (1 g/m²).

În funcţie de indicaţie, uneori sunt utilizate doze mai mici.

Administrarea se face în perfuzie intravenoasă lentă, timp de 30 minute până la 3 ore (niciodată sub 30 de minute).

Solventul utilizat: glucoză 5% sau ser fiziologic 0,9%, cantitatea de soluţie fiind în general 250-500 ml.

Ritmul de administrare este foarte variabil, funcţie de indicaţii şi de echipe: administrarea cotidiană timp de 3-5 zile, alternant (o zi din două) şase zile, perfuzie zilnică sistemică.

4.3.4. Reguli de administrare şi supraveghere

Administrarea:

- Bolus-urile de corticoizi trebuie să fie administrate în mediu spitalicesc;
- Perfuzia trebuie să fie lentă: minimum 30 de minute (30 minute-3 ore).

La doze totale egale, bolus-urile de metilprednisolon permit diminuarea semnelor de hipercorticism, previn insuficienţa suprarenală şi scad incidenţa problemelor infecţioase ale unei corticoterapii prelungite.

Supravegherea înainte şi după administrarea fiecărui bolus

Clinică	Examene complementare
Puls şi ritm cardiac	Electrocardiogramă
Tensiunea arterială	Ionograma sanguină (kaliemia)
Temperatura	Studiul funcţiei renale
Starea fizică	Hemoculturi în cazul stărilor febrile

Scanned with OKEN Scanner

4.3.5. Principalele efecte secundare

Complicaţii cardiovasculare

- Hipertensiunea arterială: cel mai adesea tranzitorie. Un tratament antihipertensiv permite normalizarea rapidă a cifrelor tensionale.
- Tulburările de ritm cardiac: au fost raportate rare cazuri de moarte subită al cărei mecanism pare să fie legat de viteza de perfuzie prea rapidă (durată sub 30 de minute) şi de unele tulburări de kaliemie asociate unor anomalii cardiace preexistente.
  Administrarea lentă a perfuziei, aportul sistematic de potasiu şi supravegherea prelungită permit evitarea complicaţiilor grave.
- Ischemie, angor, infarct de miocard: este greu de stabilit responsabilitatea directă a bolus-ului.

Complicaţii infecţioase

Apariţia lor este legată de existenţa unei patologii predispozante şi de asocierea unor tratamente favorizante (medicaţia imunosupresoare). Infecţiile grave sunt rare.

Alte efecte secundare

- Tulburări minore: greţuri, dureri abdominale, cefalee, artralgii, senzaţie de gust metalic, surescitare cu euforie şi tulburări de somn.
- Tulburări osoase: risc de osteonecroză aseptică. Riscul de osteoporoză cortizonică este foarte mic.
- Complicaţii neuropsihice severe: crize convulsive, hemiplegie, stare psihotică acută – sunt rare şi imprevizibile. Totuşi, antecedentele psihiatrice constituie un factor de risc.

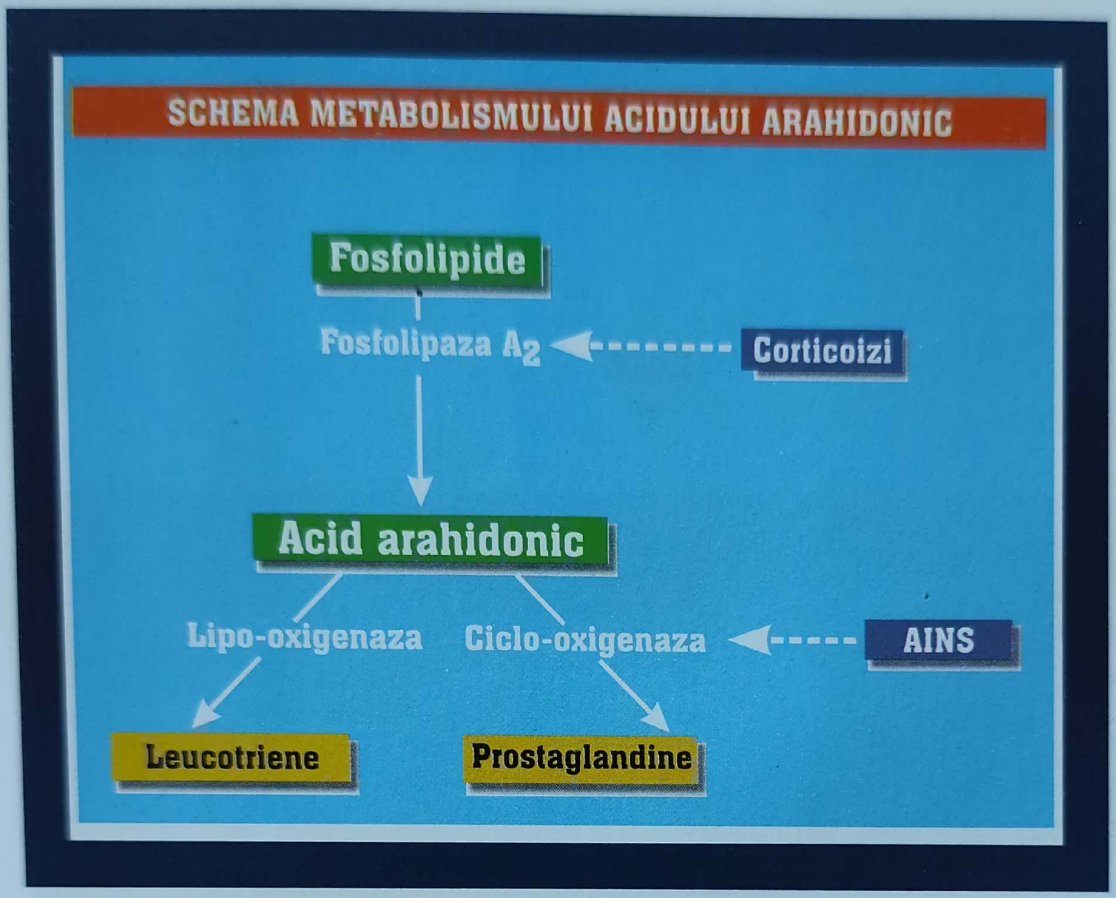
4.3.6. Contraindicaţii

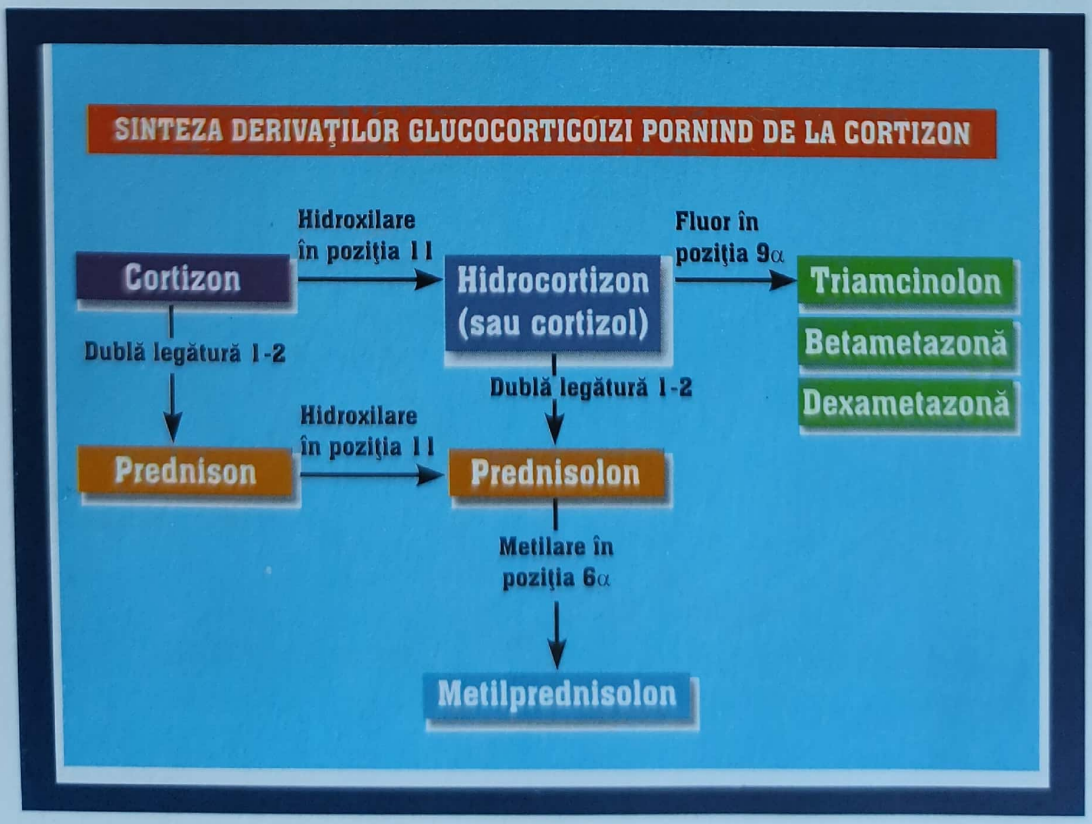
Contraindicaţiile absolute sunt excepţionale, în măsura în care această modalitate terapeutică este justificată de severitatea afecţiunii, având în vedere prognosticul vital sau funcţional.

În anumite situaţii, indicaţia de puls-terapie trebuie să fie rediscutată sau oricum întârziată, până la rezolvarea unor probleme ca:

- Infecţiile evolutive: jugularea infecţiei printr-un tratament adaptat, înainte de a începe administrarea în bolus, pentru evitarea unei infecţii grave;
- Atingerea renală gravă: majorarea complicaţiilor şi a riscului cardiac;
- Boala coronariană, tulburările de ritm şi de conducere: riscul morţii subite;
- Tulburări hidroelectrolitice: risc de hipokaliemie ce trebuie evitat sau corijat înaintea perfuziei, pentru a se diminua riscurile accidentelor grave;
- Manifestări psihiatrice: risc major dacă există antecedente. Nu pot fi prevenite;
- Efectuarea recentă de vaccinuri vii;
- Suspiciune de hipersensibilitate la produs.

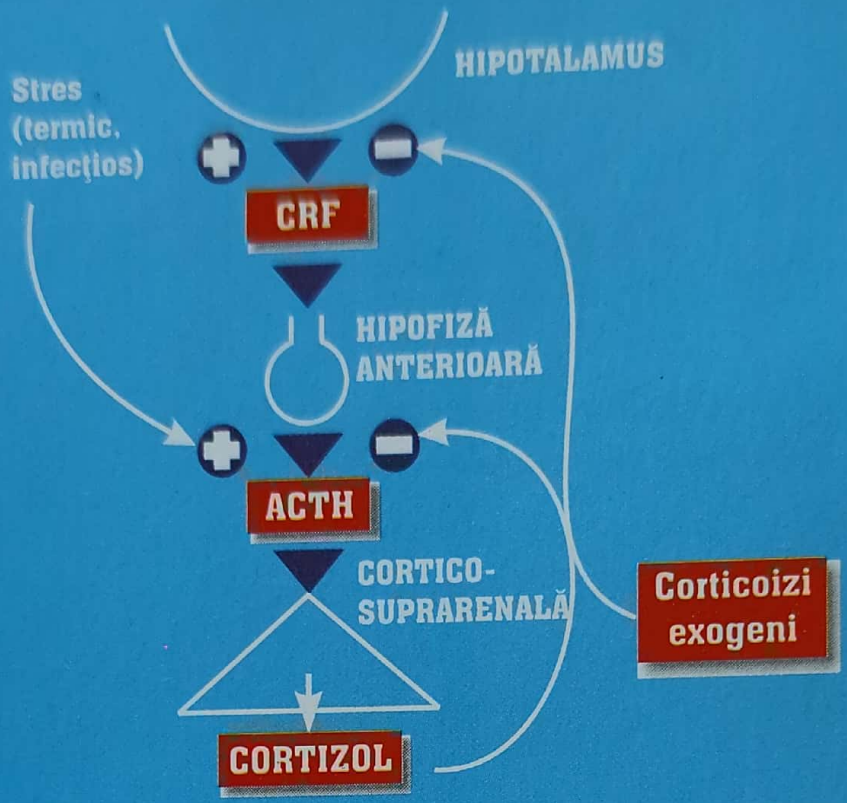
Scanned with OKEN Scanner



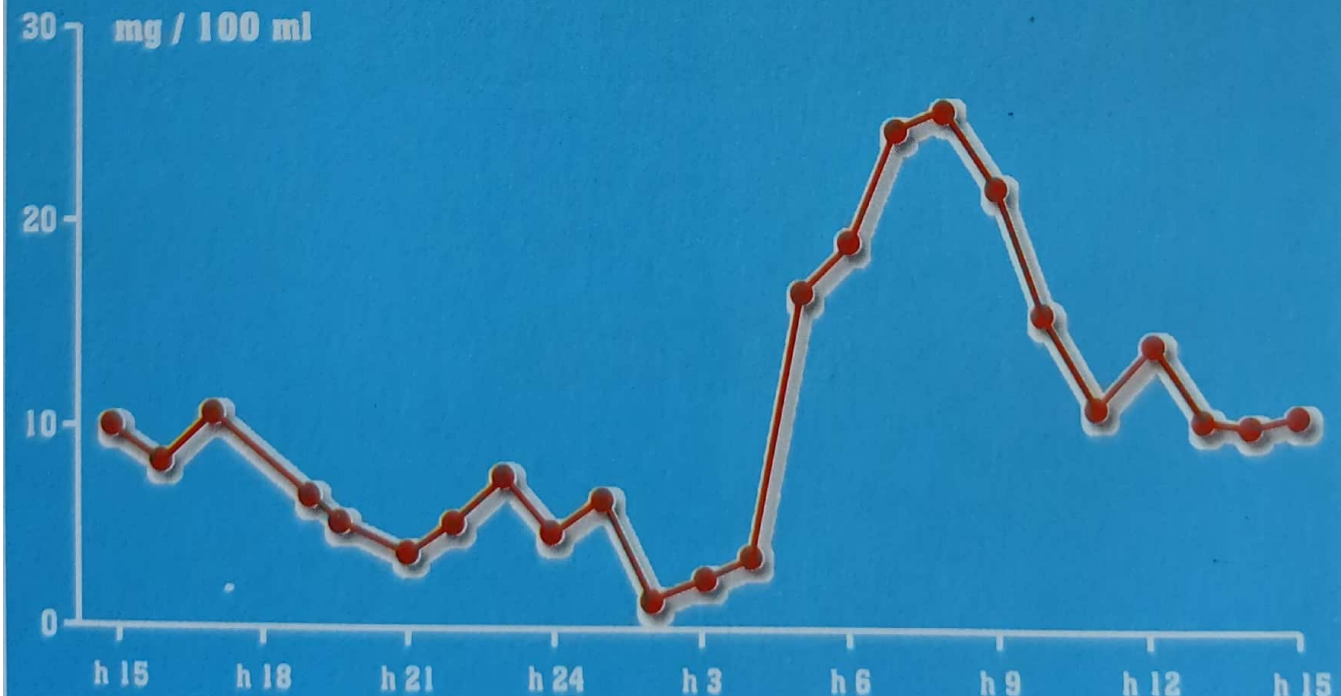


Scanned with OKEN Scanner

CORTIZOLUL şi CORTICOIZII întreţin un feed-back negativ



CICLUL NICTEMERAL AL CORTIZOLEMIEI

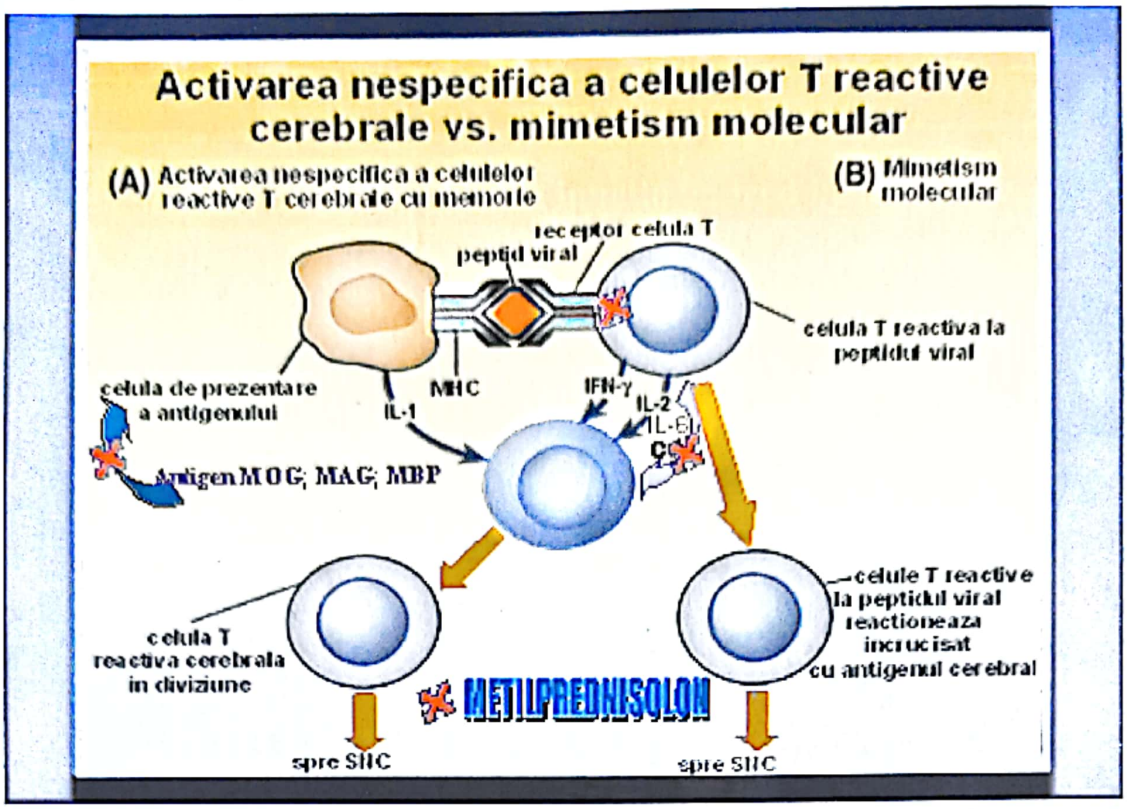


Scanned with OKEN Scanner

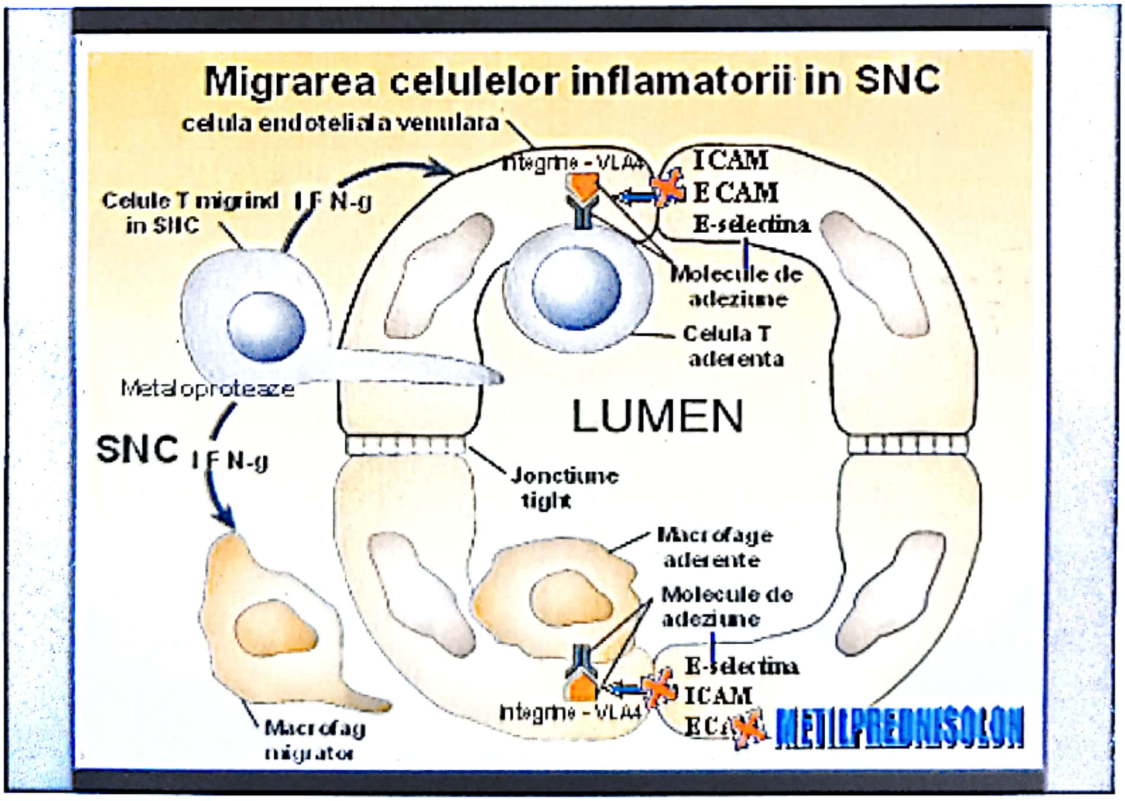
Corticosteroizii în terapia sclerozei multiple (SM)

Dr. Sorin Tuţă
Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti
Dr. Gabriela Dospra
CMDT „Dr. Grozovici", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

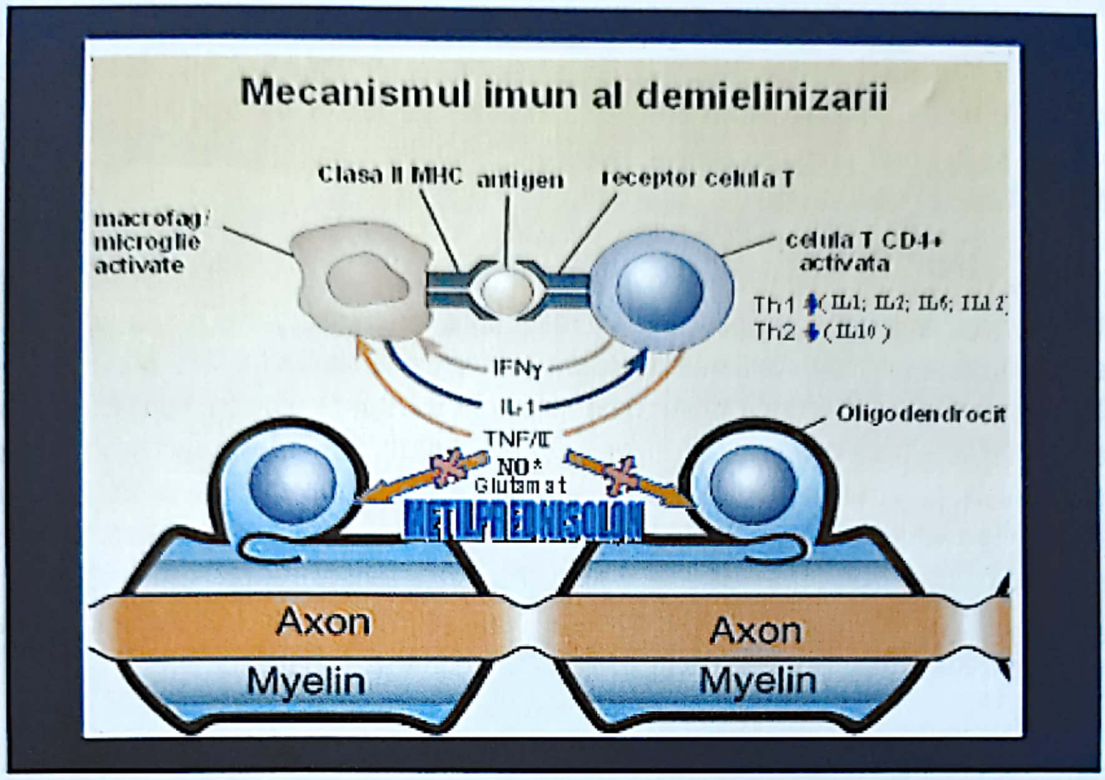


În faza de activare a limfocitelor T glucocorticoizii scad expresia complexului major de histocompatibilitate MHC II în relaţie cu celula de prezentare a antigenului şi reduc producţia şi activitatea unor citokine, cum ar fi IL-1, IL-2, IL-6 şi posibil interferon gama şi complement.



În faza de permeabilizare a barierei hematoencefalice cu migrarea limfocitelor T activate în SNC, metilprednisolonul (MP) reduce exprimarea complexelor, de integrine, ale limfocitelor T prin care se produce cuplarea la moleculele de adeziune ICAM-1, VCAM-1, ECAM.

Scanned with OKEN Scanner



În etapa de agresiune imun-inflamatorie a limfocitelor T, macrofagelor şi microgliei asupra mielinei şi oligodendrocitelor, metilprednisolonul reduce efectele citotoxice ale acestora, mediate de radicali liberi tip NO* şi acţiunea glutamatului eliberat de macrofage sub acţiunea unor citokine Th1 dependente.

Scanned with OKEN Scanner

Odată constituite demielinizarea şi leziunile neuronale, MP acţionează totuşi prin ameliorarea conducerii neuronale, mai ales prin creşterea sintezei de factor de creştere şi transformare mononuclear şi din nou prin blocarea acţiunii glutamatului asupra receptorului specific de pe oligodendrocit.

Efectele tisulare ale leziunilor inflamatorii sunt important de cunoscut şi de studiat deoarece toate studiile din ultimii ani au evidenţiat beneficiile unor terapii, au arătat că nu numai aspectele clinice sunt incluse în scala de evaluare clinică, dar şi efectele de la nivelul SNC, prin imagistică, mai ales RMN. La început s-a crezut că există doar leziuni în substanţa albă (se cunosc demielinizările produse în substanţa albă cerebrală şi medulară), dar sunt importante şi cunoscute leziunile din substanţa cenuşie, cu atrofie corticală, evidenţiate prin RMN şi prin studii imunohistochimice. Mai important pare a fi studiul spectroscopic RMN care pune în evidenţă pierderi tisulare microscopice şi o disfuncţie precoce, subclinică. Se ştie discordanţa între aspectul RMN şi manifestările clinice. Spectroscopia RMN, RMN de difuzie şi imageria prin magnetizare de transfer pot să cuantifice aceste leziuni microscopice, importante în evoluţia ulterioară a pacientului.

POSIBILITĂŢI TERAPEUTICE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

- Agenţi de modificare a evoluţiei bolii (imunomodulatori):
  - interferon ß1a; interferon ß1b; copolimer 1
- Corticosteroizi: metilprednisolon, ACTH, prednison
- Imunosupresoare: azathioprina, ciclofosfamida, metotrexat, cladribine, mitoxantron
- Plasmafereza şi imunoglobulinele de uz i.v.
- Medicamente în studiu şi experimentale: anticorpi monoclonali anti-CD4 sau anti-receptor limfocit T; insulin growth factor IGF; inhibitori de metaloproteinaze; vaccinarea cu celule T mielin-reactive autologe iradiate; blocanţi receptor de glutamat.
- Tratamente simptomatice şi ameliorarea conducerii axonale: 3-4 diaminopiridina, hipotermie.

În ciuda progreselor semnificative făcute în ultimul timp în ceea ce priveşte utilizarea de agenţi terapeutici noi (imunomodulatoare şi terapii experimentale cu anticorpi monoclonali), glucocorticoizii îşi păstrează rolul central în tratamentul puseului acut de scleroză multiplă (SM).

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

- A fost randomizat în şase trialuri un total de 377 participanţi (199 trataţi, 178 placebo), din care 4 trialuri cu 140 pacienţi MP iar cu ACTH 2 trialuri (237 pacienţi). În ansamblu, MP şi ACTH au arătat un efect protector pentru progresia şi agravarea simptomelor în primele 5 săptămâni după puseu (OR = 0,37; CI = 0,24-0,57)

  Filippini G, Brusaferri F-Cochrane Review. In: The Cochrane Library, 1, 2001. Oxford Press
- Ameliorările au fost mai semnificative la cei trataţi cu metilprednisolon faţă de ACTH şi la administrarea intravenoasă a acestuia (Lancet 1997).
- Tratamentul cu metilprednisolon pe termen scurt - 5 zile, sau cel pe termen lung - 15 zile, nu au demonstrat diferenţe semnificative.
- Un singur studiu a continuat urmărirea până la un an a 51 pacienţi şi a demonstrat absenţa efectului de prevenire a recurenţelor sau îmbunătăţire pe termen lung a dizabilităţii.
- Un studiu cu control RMN (Rio J. - Med Clin 1997, Barcelona) - a urmărit 5 ani 60 pacienţi cu nevrită optică izolată şi demielinizări cerebrale la RMN, 24 trataţi cortizonic. 14% din cei netrataţi au evoluat spre scleroză multiplă definită clinic, dar nici unul din lotul tratat cortizonic.

În ceea ce priveşte imunomodulatoarele, după un entuziasm iniţial, s-a observat că această terapie nu reuşeşte să reducă numărul exacerbărilor decât cu 30-38% pe pacient. Formele avansate şi pacienţii cu forme stabile şi primar progresive se pare că nu beneficiază de acest tip de terapie. Mai mult, studiile care au urmărit tratamentul în dinamică au arătat că, după un an de tratament, 38% dintre pacienţii trataţi cu IFN beta1b şi 5-18% dintre cei trataţi cu IFN beta 1a, au dezvoltat anticorpi neutralizanţi, cu scăderea eficacităţii terapiei, în unele cazuri, comparativ cu perioadele anterioare. Rămâne şi problema costului ridicat al terapiei (10000 USD pe an), comparativ cu formele cu afectări sistemice multiple, în care tratamentele clasice generale şi terapia puseului acut necesită cam 2100 USD.

Din aceste motive, corticosteroizii au revenit în prim plan în terapia puseelor din scleroza multiplă, producând scurtarea duratei puseelor şi reducerea mai rapidă a dizabilităţii induse de puseul de boală. Efectele pe termen lung asupra încetinirii progresiei dizabilităţii au fost remarcate într-un singur studiu (Zivadrinov R., 2001).

Scanned with OKEN Scanner

SCHEMA DE TRATAMENT METILPREDNISOLON – PREDNISON ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

METILPREDNISOLON 250 mg în 250 ml glucoză 5% X 4/zi i.v. la 6 ore; 3-5 zile, sau 1000 mg foarte lent i.v. urmat de

PREDNISON/METILPREDNISOLON oral, 1 mg/kg/zi sau 60-80 mg/zi, doză unică AM, în zilele 4-17, apoi 20 mg ziua 18, apoi 10 mg zilele 19-21.

Există multiple scheme de corticoterapie încercate în SM, multe dintre ele devenind clasice; cea prezentată mai sus este o schemă folosită frecvent, în care se începe cu MP în bolus, sub formă de pulsterapie, şi se continuă cu prednison oral. Există şi posibilitatea administrării de metilprednisolon per os, după posologia i.v. fiind administrate 60 mg metilprednisolon oral cu reducere în trepte, 45 mg, 30 mg, 15 mg, 5 mg la fiecare 5 zile.

TERAPIA DIVERSELOR FORME EVOLUTIVE DE SCLEROZĂ MULTIPLĂ

- Forme monosimptomatice (de exemplu nevrita optică) – metilprednisolon 1000 mg i.v. fără terapie orală cu prednison.
- Forme recurent-remitente inactive clinic şi RMN timp de câţiva ani – corticoterapie i.v. în caz de puseu.
- Forme recurent-remitente active clinic şi RMN – tratament cât mai precoce cu Interferon ß sau Copaxone, şi corticoterapie i.v. în caz de puseu.
- Forme recurent-remitente active clinic şi RMN sub tratament cu Interferon şi Copaxone – se adaugă bolus lunar de Metilprednisolon, se creşte doza de interferon.
- Forme recurent-remitente dizabilitante sub tratament cu IF + MP + CPX – Ciclofosfamidă i.v. lunar şi puls terapie cortizonică.
- Forme rapid progresive – Ciclofosfamidă i.v. şi corticoterapie 8 zile inducţie, apoi puls i.v., în caz de eşec plasmafereză sau imunoglobuline i.v.
- Forme secundar progresive-puls MP i.v. lunar, sau puls ciclofosfamidă/MP lunar sau Metotrexat oral sau s.c. fără cortizon, sau adaugă IF ß.
- Forme primar progresive-puls MP i.v. lunară; Mitoxantrone; Metotrexat oral sau s.c. cu sau fără corticoterapie puls lunar; Cladribine i.v. sau s.c.;

SM se caracterizează prin multiple forme clinice, iar tratamentul trebuie neapărat adaptat formei clinice a pacientului.

Formele primar progresive nu răspund la interferon beta, dar nici corticoterapia sau imunosupresoarele menţionate nu au avut efecte semnificative faţă de forma clinică recurent remitentă sau secundar progresivă.

Scanned with OKEN Scanner

OSTEOPOROZA ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

- Adesea subdiagnosticată şi rapid pusă pe seama corticoterapiei, osteoporoza reprezintă una din cauzele neglijate de agravare şi chiar deces prin complicaţii la pacienţii cu scleroză multiplă (fractura de şold creşte mortalitatea generală de la 6,3% la 36,7%).
- CAUZELE cele mai frecvente ale osteoporozei în scleroza multiplă:
  - imobilizarea şi reducerea exerciţiilor fizice
  - istoric familial de osteoporoză
  - alimentaţie precară şi subponderabilitatea (depresie?)
  - hipogonadismul (postmenopauză fără terapie de substituţie)
  - folosirea cronică sau recurentă a corticosteroizilor
  - excesul de alcool, cofeină şi fumat
  - administrarea pe termen lung a fenitoinei (nevralgii, epilepsie asociată)

- Utilizarea raţională a cortizonului doar pentru tratamentul puseelor şi mai ales folosirea schemei puls cu metil prednisolon i.v. NU a crescut semnificativ procentul de pacienţi cu osteoporoză iatrogenă în scleroza multiplă.

În caz de apariţie se tratează prin supliment de Ca şi vit D3, alendronat, raloxifen.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ LA PACIENTE GRAVIDE ŞI POSTPARTUM

- Studiul multicentric european PRIMS care a urmărit 269 sarcini la 254 gravide cu SM a evidenţiat o scădere cu 70% a ratei recăderilor în ultimul trimestru de sarcină (0,2 ± 0,1 recăderi/femele/an) faţă de nivelul anterior sarcinii. Postpartum a apărut o creştere a recăderilor în primele trei luni cu 70% peste nivelul anterior sarcinii, cu revenire ulterioară la rata de pusee anterioară sarcinii (0,7 ± 0,9/femeie/an).

N Eng J Med 1998; 339:285-91

- Mecanismul imunosupresiei celulare din sarcină ar fi legat de efectul imunomodulator al unor hormoni cum ar fi β-gonadotropina corionică umană, cortizolul, progesteronul, hormonul lactogen placentar, α-fetoproteina, prolactina - având efecte de stimulare a interleukinei IL10 care scade sinteza unor citokine inflamatorii şi polarizează populaţia de celule Th1 spre Th2.
- Interferonii β nu pot fi folosiţi în sarcină şi perioda de alăptare, imunoglobulinele de uz i.v. pot fi teoretic folosite postpartum, dar beneficiul lor urmează a fi evaluat de un trial în curs.

Practic, medicaţia care poate fi folosită după primul trimestru de sarcină cât şi postpartum pentru terapia puseelor semnificative, este corticoterapia, preferabil pe termen scurt, sub formă de puls metilprednisolon iv., iar postpartum, dacă pacienta nu alăptează, se poate recurge la unul din produsele imunomodulatoare de tipul interferonilor β sau copaxone.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN MALADIA DEVIC

- Definită ca o asociere cel mai adesea recidivantă de nevrită optică şi mielită necrozantă, sindromul Devic reprezintă o asociere heterogenă etiologic, cuprinzând forme paraneoplazice, infecţioase (HIV, HTLV1 şi 2, lues), tiroidită autoimună, lupus eritematos, artrită reumatoidă, sarcoidoză. Aspectul clinic poate fi reprodus şi de scleroza multiplă cu diferenţa că în acest caz mielita este demielinizantă, iar în celelalte cazuri nu apar benzi oligoclonale şi creştere a IgG în LCR, iar RMN cerebral este normal.
- Mecanismul patogenic în cazurile necrozante pare să implice mai mult imunitatea umorală cu activarea complementului, activarea CD3+, dar şi inflamaţie cu participarea macrofagelor.
- Schema terapeutică recomandată presupune administrarea de cortizon: metilprednisolon 1 g/zi i.v. 10 zile, apoi prednison 1 mg /kg /zi pe termen lung (1-2 ani) cu reducere lentă la 40 mg la 2 zile în doze alternante. Se asociază cu metotrexat 50 mg i.v./săptămână pe termen lung, realizând blocarea celulelor T citotoxice, a interleukinei IL1, scăderea producţiei IgG, supresia leucotrienei B4 în neutrofile.

A Minagar; W. A. Sheremata - International Journal of MS Care - Volume 2, nr 4/dec 2000; 6-7

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN SCLEROZA CONCENTRICĂ BALO

- Studiile recente de imagerie RMN şi chiar spectroscopie RMN, cât şi cele anatomice mai vechi sau imunohistochimice au permis încadrarea acestei maladii în formele particulare, rare, de scleroză multiplă.
- Particularitatea clinică ar fi evoluţia progresivă spre agravare însoţită de simptome de tip cefalee, afazie, crize convulsive, confuzie şi regres cognitiv, sugerând un proces expansiv cerebral.
- RMN evidenţiază în aceste cazuri cercuri concentrice de hiper-hiposemnal T2 şi FLAIR; cu contrast în T1 evidenţiindu-se apariţia succesivă a acestor inele, cele active fiind periferice, aceste leziuni mari pseudotumorale fiind adesea localizate în substanţa albă emisferică, cerebeloasă, rar în trunchiul cerebral. Pe lângă aceste leziuni masive apar şi zone mai mici de demielinizare, cu aspectul şi distribuţia clasică a sclerozei multiple. Histologic se evidenţiază zone de demielinizare, remielinizare şi mielinizare normală, cât şi infiltrat inflamator. Evoluţia este destul de frecvent severă, până la deces.
- Nu există o terapie standard recomandată, dată fiind raritatea cazurilor, dar o dată cu posibilitatea diagnosticului RMN intravitam au fost publicate cazuri care au beneficiat de tratament cortizonic intravenos în doze mari (metilprednisolon), sau în caz de lipsă de răspuns a fost încercată cu succes plasmafereza.

CONCLUZII

- Corticoterapia rămâne un important mijloc terapeutic în toate formele clinice de scleroză multiplă, alături de noile clase de medicamente imunomodulatoare, fiecare având indicaţii precise de utilizare.
- Se preferă administrarea de metilprednisolon în pulsterapie i.v. urmată sau nu de terapie orală.
- Folosit pe termen scurt în pulsterapie i.v., metilprednisolonul este un medicament bine tolerat, cu eficienţă şi în forme mai rare de scleroză multiplă şi alte maladii demielinizante.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu glucocorticoizi în miastenia gravis

Dr. Gabriel Radu Ionescu
Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti
Dr. Gabriela Ionescu
Policlinica Vitan, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul de fond al miasteniei gravis este cel farmacologic, bazat pe utilizarea a două grupe de medicamente care au schimbat prognosticul bolii, şi anume:

- anticolinesterazicele – care au permis remisiunea temporară a simptomelor
- imunosupresia cu glucocorticoizi – care a modificat cursul vieţii miastenicilor, alături de ventilaţia pulmonară asistată şi timectomie.

Introducerea acestor medicamente în practica medicală a fost posibilă datorită observaţiilor privind asemănarea oboselii miastenice cu alte boli, înaintea cunoaşterii mecanismelor de producere a simptomelor.

În cazul anticolinesterazicelor s-a constatat asemănarea dintre slăbiciunea musculară miastenică şi paralizia indusă de intoxicaţia prin curara, fapt frapant pentru OPPENHEIM şi JOLY, şi care a permis emiterea ipotezei conform căreia oboseala musculară în miastenie se produce printr-un defect de transmisie neuro-musculară. Acest fapt a fost confirmat de descoperirea eficacităţii piridostigminei în tratamentul miasteniei de către WALKER, eveniment considerat de presa timpului drept un miracol.

Pentru corticosteroizi, Gh. Marinescu – în 1938 – a plecat de la observaţia asemănării dintre oboseala din miastenie şi oboseala din boala Addison, şi a sugerat că utilizarea unor extracte de glandă suprarenală (corticală) ar putea ameliora boala. În 1951 s-a introdus ACTH-ul în tratamentul miasteniei gravis. Anul 1960 a fost unul de referinţă în cunoaşterea patogeniei miasteniei, prin lansarea ipotezei autoimune asupra bolii de către SIMPSON, fapt ce a determinat introducerea în tratament a prednisonului în 1971. Această ipoteză care susţinea rolul unor anticorpi îndreptaţi împotriva receptorilor de acetilcolină musculari a fost confirmată de reproducerea experimentală a bolii prin imunizare cu antigen de receptor (R) de acetilcolină (ACH), şi de transferul bolii prin injectarea de ser de la bolnavul miastenic la animal.

În prezent, dintre corticosteroizi se utilizează pe scară largă prednisonul şi, din 1995 – metil-prednisolonul.

Scopul lucrării este de a realiza un bilanţ al utilizării acestor medicamente impuse de practica medicală în cele trei decenii care au trecut de la introducerea lor pe piaţă în ţara noastră.

Experienţa în abordarea acestui subiect mă determină să apelez la metoda lui ROWLAND care, analizând terapia cu cortizon în miastenie, şi-a pus o serie de întrebări succesive, la care şi-a dat răspunsul pe baza experienţei acumulate până în 1980. În cele două decenii care au urmat s-au adăugat noi întrebări, la răspunsurile date contribuind centrele de miastenie sau de boli neuromusculare cum ar fi: Grupul de Studiu Clinic al Miasteniei din Franţa, diferitele centre de miastenie din SUA, sprijinite de *Myastenia Gravis Foundation of America, Muscular Dystrophy Association (MDA)* etc.

În cele ce urmează vom pune pe rând aceste întrebări şi vom încerca să le răspundem.

Scanned with OKEN Scanner

1. Este eficientă terapia cu glucocorticoizi în miastenia gravis?

Da, terapia este eficientă, prednisonul producând remisiuni cu dispariţia simptomelor în 75% din cazuri. Procentul creşte la 90% pentru unele forme de miastenie (oculară, generalizată, cu tulburări respiratorii).

Majoritatea ameliorărilor apar în primele 4-6 săptămâni, începând cu reducerea necesarului de anticolinesterazic şi creşterea performanţelor motorii. *Remisia* bolii apare după o perioadă mai lungă, implicând tratament de ordinul lunilor (6 luni şi peste).

2. Cum urmărim eficacitatea terapiei?

Prin ameliorarea scorurilor de deficit motor, a capacităţii vitale, prin scăderea de volum a timusului la controale tomografice repetate (timectomie chimică), prin scăderea nivelului seric de anticorpi antireceptor de acetilcolină.

În momentul de faţă nu există un consens asupra scorurilor de cuantificare a deficitului miastenic. Astfel, la noi în ţară se foloseşte un scor de 50 de puncte, ce traduce deficitul maxim (scor folosit de Prof. Cincă şi doamna Prof. V. Ion în 1972 la Spitalul Colentina) şi de colectivul d-nei Prof. V. Ion la Centrul de Miastenie din Institutul Clinic Fundeni, şi un scor de 36 de puncte la deficitul maxim propus de d-na Prof. Câmpeanu în 1990. Grupul de studiu al miasteniei din Franţa foloseşte un scor de 85 de puncte în care deficitul este maxim la „0 puncte", iar limita de sus – „85 de puncte" – desemnează normalul. Aceeaşi lipsă de consens există şi în aprecierea formelor clinice în raport cu gravitatea simptomelor.

Scanned with OKEN Scanner

3. Terapia cu glucocorticoizi justifică riscul asumat de utilizare a unei astfel de medicaţii? În ce constă riscul? De cine depinde riscul? Cum evităm riscurile?

În 48% din cazuri apare o agravare (în prima săptămână de tratament), legată de doza mare de administrare, fapt ce a modificat strategia terapeutică iniţială a corticoterapiei introdusă de ENGEL – care folosea 100 mg prednison/zi, astfel:

- administrarea de doze iniţiale mici, de 15-20 mg, cu creşterea progresivă cu 5 mg la 3 zile, până la 50 mg/zi.

La 30% dintre pacienţii care au folosit timp îndelungat corticosteroizi apare dependenţa medicamentoasă care explică agravarea – sau recăderea (decompensarea miasteniei) – la încercarea de renunţare la corticosteroizi.

Acest fapt a determinat trecerea de la administrarea zilnică, progresiv, la administrarea alternantă şi apoi la scăderea (progresivă) a dozei cu 5 mg şi menţinerea indefinită a unei doze de 5 mg/zi. La 25% dintre pacienţii trataţi cu prednison apar complicaţii care sunt comune glucocorticoizilor în doze imunosupresoare şi în alte afecţiuni. Astfel, amintim:

- acneea, hirsutismul, fragilitatea cutanată, vergeturile;
- miopatia cortizonică cu scăderea fibrelor de actină, rupturi tendinoase;
- osteoporoza şi necroza aseptică;
- retenţie de natriu, hipopotasemie, diabet cortizonic, hiperlipemie, depozite lipidice;
- hipercorticism, insuficienţă CSR;
- ulcer gastro-duodenal, diverticulită;
- psihoza cortizonică;
- infecţii bacteriene, virale, micotice, parazitare, TBC;
- cataractă, glaucom;
- oprirea creşterii la copii;
- agravarea aterosclerozei la bătrâni.

Pentru evitarea riscurilor şi complicaţiilor vom avea în vedere: la începerea tratamentului, anamneza privind comorbidităţile (TBC, diabet, ulcer, ICC, glaucom, HTA, boală tromboembolică), iar în cursul tratamentului – dietă bogată în proteine, calciu, potasiu, scăderea aportului sodat, glucidic, al grăsimilor, administrarea matinală a medicamentului, atenţie la interferenţele medicamentoase şi la efectul diferitelor medicamente asupra agravării sau producerii fenomenului miastenic.

4. Care sunt mecanismele de acţiune ale glucocorticoizilor în miastenie?

- Reducerea nivelului anticorpilor anti-receptor de acetilcolină prin acţiunea pe limfocitele periferice şi timice.
- Creşterea sintezei de receptori de acetilcolină pe culturile de celule musculare şi deci posibila influenţare a transmiterii neuromusculare postsinaptic.
- Creşterea eliberării de acetilcolină presinaptic.
- Reducerea dimensiunilor timusului – timectomia chimică.

Scanned with OKEN Scanner

5. Care este strategia tratamentului cu glucocorticosteroizi? În ce forme de miastenie îi folosim? Când îi folosim în raport cu alte mijloace terapeutice? Cum îi folosim (zilnic, alternativ, doze mici, doze mari)? Cât timp? Cum îi întrerupem?

Terapia cortizonică se aplică în toate formele de miastenie şi în toate cazurile când la anticolinesterazice şi timectomie nu obţinem răspunsul terapeutic dorit.

Lista cuprinde: miastenia oculară, miastenia generalizată seropozitivă (la tineri), după timectomie, miastenia seropozitivă cu debut tardiv şi miastenia seronegativă cu generalizare indiferent de vârstă (inclusiv miastenia bătrânului), în criza miastenică – concomitent cu respiraţia asistată şi hrănirea pe sondă nazogastrică.

În formele grave, se poate folosi metilprednisolonul i.v. care are efect mai rapid, dar produce şi miopatie cortizonică mai repede.

Când răspunsul nu este suficient şi/sau apar efecte secundare se asociază alte imunosupresoare (imuran, ciclofosfamida).

Tratamentul se începe cu doze mici, zilnic, se creşte progresiv la doze de 50-60 mg prednison/zi; după ameliorare – în medie după circa 3 luni – se trece la tratamentul alternant şi se scade progresiv – după obţinerea remisiunii clinice – cu 5 mg/lună.

Se menţine de regulă o doză de 5-10 mg à la longue.

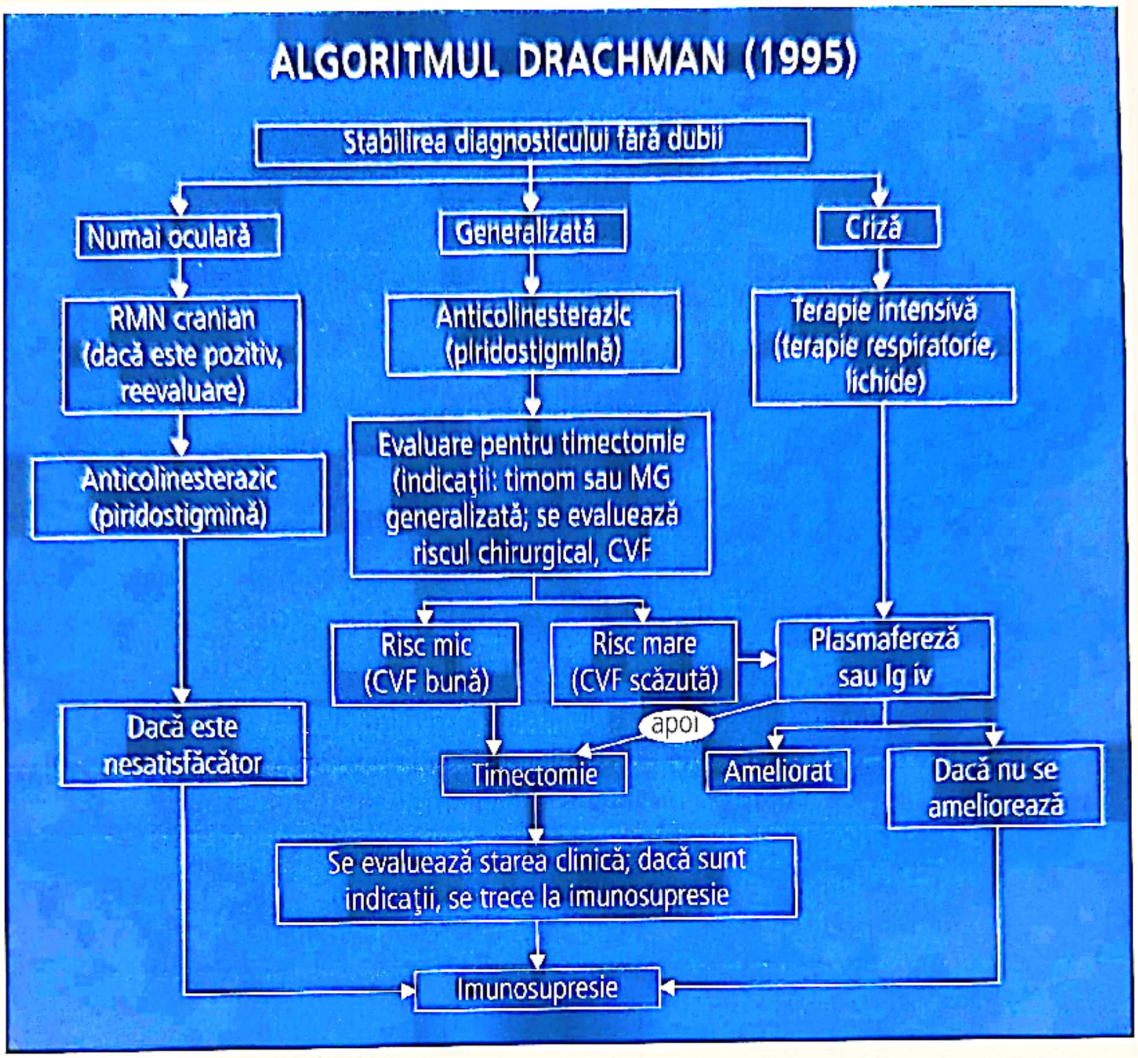
6. Există o schemă de tratament standard aplicabilă universal?

La această întrebare răspunsul este NU! De regulă, fiecare centru şi-a adaptat o schemă proprie bazată pe rutina centrului respectiv, dare care respectă principiile strategiei expuse mai sus.

7. Care este alegerea noastră în prezent?

La această întrebare mi se pare raţională utilizarea algoritmului propus de DRACHMAN în 1995 – şi pe care vi-l propunem şi dumneavoastră.

Scanned with OKEN Scanner



1. Prednison (cu excepţia contraindicaţiilor): se creşte doza până la ameliorare sau 50 mg/zi
2. Se adaugă al doilea agent: azatriopină sau ciclosporină (vezi textul)
3. Se trece gradat la schema alternativă cu prednison
4. Dacă se ameliorează, scăderea *lentă* a prednisonului
5. Menţinerea tuturor medicamentelor la doza minimă eficientă (de obicei este necesară administrarea pe termen nedefinit)

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia în neuropatii

Dr. George Lugoji
Institutul de Boli Cerebrovasculare, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. POLIRADICULONEUROPATIA DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ (PDIC)

- Se aplică urmatoarele scheme terapeutice:
  - Prednisonul este eficace în ambele forme: recurentă şi cronic progresivă. Doza convenţională: 100-120 mg/zi, cu scădere după 3 săptămâni.
  - Pulsterapie cu Dexametazonă (cicluri la 6 luni cu 40 mg/zi pentru patru zile consecutiv).
  - Plasmafereză timp de şase săptămâni: două şedinţe pe săptămână/primele trei săptămâni + corticoizi.
  - Imunoglobuline i.v. 0,4 g/kg/zi cinci zile consecutiv în 1000 ml ser fiziologic, PGV, 6-8 ore în cazurile refractare la tratamentul cortizonic.

În PDIC planul terapeutic depinde de severitatea bolii. Corticoizii suprimă răspunsul imun şi inflamator prin modificarea sintezei proteice celulare.

Plasmafereza era indicată timp de şase săptămâni cu două şedinţe pe săptămână/primele trei săptămâni; în schema nouă indicaţiile sunt de trei şedinţe pe săptămână, una la două zile timp de 2 săptămâni, şi apoi, în funcţie de evoluţia clinică, se adaugă corticoterapie (CT).

Alte noutăţi terapeutice: se ştie că administrarea corticoterapiei (CT) nu are ce căuta în poliradiculonevrita acută, dar recent se indică CT în neuropatia motorie multifocală (MMN), care poate îmbrăca aspectul de poliradiculonevrită, dar şi pe cel clasic de scleroză laterală amiotrofică (SLA) în care lipseşte sindromul piramidal clasic şi în care tratamentul cu imunoglobuline este de primă alegere.

Al doilea aspect: neuropatia senzitivo-motorie Lewis-Summer.

Al treilea aspect, apărut în ultimul an, dar pe care l-am discutat deja în Institut, este de poliradiculoneuropatie care se prezintă doar printr-un sindrom senzitiv, dar care îmbracă practic toate aspectele de poliradiculoneuropatie.

Trebuie avute în vedere contraindicaţiile absolute ale CT (sindromul Cushing, infecţiile virale şi fungice), ca şi cele relative (cataracta, glaucomul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, osteoporoza, psihoza, tulburările gastro-intestinale).

Durata corticoterapiei în PDIC depinde de evoluţia clinică; în caz de ameliorare se trece la regimul alternativ, iar întreruperea nu trebuie făcută brusc.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. PERIARTERITA NODOASĂ (PAN)

- Pacienţii cu PAN fără hepatită B sunt trataţi iniţial cu doze crescute de corticoizi–prednison sau metilprednisolon, 1-1,5 mg/kg/zi.
- Boala multivisceralã rapid progresivă: metilprednisolon 15 mg/kg/zi pentru 1-3 zile în mai multe prize. În cazul progresiei bolii, cu apariţia de afecţiuni viscerale, cardiace, SNC, se asociază ciclofosfamidă.
- Pacienţii cu PAN şi hepatită B sunt trataţi iniţial cu corticoizi pentru câteva săptămâni pentru a controla manifestările vasculitice majore. Pentru controlul manifestărilor multisistemice severe se asociază cu vidarabină sau interferon alfa 2b, apoi plasmafereză.
- Se impune urmărirea complicaţiilor: osteoporoza, cataracta, hiperglicemia, psihoza, miopatia şi pseudotumor cerebri.
- Rata de supravieţuire la 5 ani fără terapie este mai mică de 15%, iar cu terapie este de peste 60%.

În PAN afectarea sistemului nervos periferic este o manifestare precoce (50-75%), sub formă de mononevrită multiplex. Tratamentul cu steroizi se impune în formele uşoare.

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. NEUROPATIA ASOCIATĂ SINDROMULUI SJÖGREN

Neuropatia asociată acestei vasculite sistemice răspunde la următoarele terapii:

- Corticosteroizi administraţi intravenos în doze mari
- Plasmafereză
- Gama globuline
- Ciclosporină

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII- COLAGENOZE: SINDROMUL CHURG-STRAUSS (SCS)

- SCS fără complicaţii sistemice: prednison 1 mg/kg/zi în doză unică matinală, 30 zile, apoi reducere cu 2,5 mg la fiecare 10 zile/o lună, apoi cu 2,5 mg/ săptămânal. Doza minimă necesară pentru controlul astmului este de 20 mg. Acest tratament este frecvent suficient. De urmărit VSH, eozinofilia, proteina creactivă, ANCA.
- În caz de vasculită sistemică semnificativă sau neuropatie rapid progresivă – metilprednisolon i.v. 15 mg/kg/zi pentru trei zile. La cei refractari: interferon alfa sau Ig i.v. În cazurile cu risc vital: ciclofosfamidă.

Această afecţiune apare cu precădere la bărbaţii de vârstă mijlocie, cu astm sau alergii în antecedente, ca mononevrită multiplex şi ocazional ca polineuropatie distală.

Prognosticul este mai favorabil decât al PAN.

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. NEUROPATIA DIN SARCOIDOZĂ

- Corticoizii reprezintă tratamentul principal: prednison în doză de 40-80 mg/ zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) iniţial cu monitorizarea statusului funcţional şi scădere cu 5 mg la fiecare două săptămâni şi 20 mg/ zi ca tratament de întreţinere timp de 3 luni. În caz de recidivă se impune dublarea dozelor.
- În neuropatia severă: metilprednisolon i.v. 20 mg/kg/zi pentru trei zile, observarea statusului clinic şi Prednison 0,5-1 mg/kg/zi pentru mai mult de 2-4 săptămâni.
- Alternative în contraindicaţiile corticoizilor: ciclosporină, azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat.

Tabloul clinic este sub forma unor pareze de nervi cranieni – facial (26%), acusticovestibular (12%), optic (12%) sau a unei neuropatii multiplex.

În cazul administrării unui tratament corect apar stabilizări la 70-80% din pacienţi; 55% din pacienţi rămân asimptomatici după terapie.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. NEUROPATII ASOCIATE CRIOGLOBULINEMIEI

Neuropatia senzitivă asociată acestei vasculite răspunde la tratament cu imunosupresoare:

- Steroizi oral şi intravenos
- Plasmafereză şi
- Agenţi citotoxici

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED)

- Corticoterapie în doze mari pentru manifestările severe. Pacienţii necesită tratament cronic pentru a evita activările. Cauzele de deces la 10 ani sunt infecţia şi ateroscleroza, de aceea se impune administrarea judicioasă a corticoizilor (Wallace-1997)
- Metilprednisolon sau ciclofosfamidă în manifestările severe ale bolii neuropsihice (corticoizii duc rar la apariţia psihozei în lupus).
- În sindromul antifosfolipidic cu trombocite <70.000 se impune administrarea de prednison sau Ig i.v. De urmărit nivelurile complementului, ale anticorpilor anti-ADN şi ale INR pentru tratamentul anticoagulant.

În LES afectarea sistemului nevos periferic apare sub forma unei polineuropatii senzitivo-motorii, monovritei multiplex, neuropatiilor craniene (6%), GBS sau ca disfuncţie autonomă.

Terapia imunosupresivă se impune în procesele inflamatorii evolutive (polineuropatii, mielite, polimiozite) şi încercări de scurtă durată pentru simptomele neuropsihice, care nu răspund suficient la terapia simptomatică.

Cauzele de deces după tratament cortizonic timp de 10 ani sunt infecţia şi ateroscleroza. Dacă utilizăm CT, apar diabetul, HTA, osteoporoza, infecţiile şi ateroscleroza. Frecvent, asociat aterosclerozei întâlnim cazuri de glaucom şi cataractă. După evenimentele din 11 septembrie 2001, neurologii au observat o „bulversare" a axului hipotalamo-hipofizar. Prin paralelism, utilizarea corticoterapiei de durată duce la apariţia aceloraşi fenomene secundare.

În ultimul timp, s-a observat o creştere a prevalenţei sindromului antifosfolipidic, care a trecut pe locul 4 între cauzele de accident vascular cerebral (AVC), după aterotromboză, trombembolism sistemic, AVC hemodinamic şi înaintea vasculitelor.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. COLAGENOZE: ANGEITA NECROZANTĂ

- Prednison administrat oral 1,5 mg/kg/zi o priză matinal şi ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi, combinaţie de minim 4 săptămâni
- Cazurile fulminante: metilprednisolon 1 g în 100 cc ser fiziologic PEV 4-6 ore, alternate day-prednison 1,5 mg/kg/zi pentru minim 4 săptămâni. După obţinerea stabilizării clinice prednisonul se scade cu 5 mg la fiecare 2-3 săptămâni, ciclofosfamida se menţine pentru un an, după remisiunea clinică
- În neuropatia vasculitică nonsistemică numai prednison
- De urmărit greutatea, presiunea sanguină, electroliţii, glicemia, statusul ocular – cataractă şi glaucom, testare cu tuberculină şi eventual profilaxie antituberculoasă. Dietă hipocalorică, hipoglicemică, hiposodată, carbonat de calciu 1000 mg/zi şi calcitriol 0,5-1 mg/zi – minimalizarea osteoporozei. (Gambrook 1993).

Angeita necrozantă interesează cu precădere persoanele de vârstă medie şi se manifestă sub forma unor pareze de nervi cranieni, stări confuzionale, accidente vasculare.

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. COLAGENOZE: GRANULOMATOZA WEGENER

- Tratamentul standard: prednison 1 mg/kg/zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) şi ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi. Prednisonul se scade lent după 4 săptămâni, apoi se trece pe tratament alternativ. Mulţi pacienţi necesită steroizi timp de > 6 luni. Remisiuni apar la 75-93% din pacienţii cu acest regim, faţă de cei netrataţi, la care speranţa de viaţă este de 5 luni
- De urmărit: VSH, proteina C reactivă, HLG, ANCA+ (> 90% din pacienţi), ureea, creatinina, radiografie pulmonară.

Afectarea neuropatică în granulomatoza Wegener apare sub forma mononevritei multiplex sau a parezelor de nervi cranieni, după interesarea iniţială a cavităţilor nazale, plămânilor şi rinichilor.

Alternativa la combinaţia standard terapeutică prezentată mai sus o constituie administrarea de prednison şi metotrexat săptămânal.

Scanned with OKEN Scanner

MONONEUROPATII ŞI PLEXOPATII IDIOPATICE: AMIOTROFIA NEVRALGICA PARSONAGE TURNER

- Administrarea de corticoizi este utilă pentru ameliorarea durerii la cei care nu răspund la alte analgezice. Se recomandă prednison 60 mg/zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) pentru 5-10 zile, urmată de scădere progresivă.

Amiotrofia nevralgică Parsonage Turner este o afecţiune în care pareza plexului brahial superior (predominant motor) poate beneficia de corticoterapie.

Ameliorarea durerii apare după 1-2 săptămâni, iar cea a deficitului paretic poate apărea şi după un interval de circa 2 ani.

MONONEUROPATII ŞI PLEXOPATII IDIOPATICE: DISTROFIA SIMPATICĂ REFLEXĂ

- La pacienţii cu acuze algice la nivelul membrelor inferioare se recomandă administrarea precoce de prednison 60 mg/zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) pentru 5-7 zile – în caz de eficacitate se continuă pentru 21 zile.
- Pentru controlul pe termen lung se impune administrarea de doze alternative.
- În neuropatia de median şi radial injecţiile locale de corticoizi duc la ameliorări semnificative.

Distrofia simpatică reflexă sau algodistrofia are o triadă simptomatică datorită participării sistemului nervos simpatic senzitiv şi motor. Durerile, ce apar mai ales sub formă de arsură cu localizare profundă, permanentă, ca şi tulburările senzitivo-motorii, pot fi influenţate de corticoterapie.

Distrofia simpatică reflexă face parte din sfera durerilor cronice. În ultimii ani terapia durerii s-a detaliat foarte mult, existând mai multe variante terapeutice.

În ultimul timp câştigă teren anticonvulsivantele, dintre care menţionăm gabapentinul şi topiramatul.

Scanned with OKEN Scanner

MONONEUROPATII ŞI PLEXOPATII IDIOPATICE: PARALIZIA FACIALĂ BELL

- Pentru paralizia incompletă administrarea precoce de prednison 1 mg/kg/zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) pentru cinci zile, urmată de scădere progresivă, duce la prevenirea denervării şi a sincineziilor autonome (Austin 1993).
- În paralizia facială periferică completă: administrare de corticoizi pentru zece zile, urmată de scădere treptată. Nu trebuie întrerupt brusc tratamentul, datorită riscului apariţiei edemului rebound şi agravării clinice.
- Combinaţia de prednison şi acyclovir 2000 mg în mai multe prize poate fi benefică în multe cazuri (Adour 1996, De Diego 1998).

Terapia cortizonică este recomandată în paralizia facială periferică idiopatică cât mai curând posibil de la debutul afecţiunii. Steroizii contribuie la reducerea edemului nervului facial şi sunt dovezi care arată că evoluţia este rapid favorabilă.

Începutul tratamentului în a 2-a săptămână se recomandă numai în cazul unei agravări secundare.

De asemenea, terapia cu prednisolon este indicată şi în paralizia facială posttraumatică, 100-150 mg timp de 2 săptămâni, ca şi în cea din cadrul neuroboreliozei.

NEUROPATII IMUNE ŞI INFLAMATORII. PANDISAUTONOMIA ACUTĂ

Se manifestă sub formă de hipotensiune ortostatică, tulburări sfincteriene, anomalie de secreţie a salivei şi a transpiraţiei şi răspunde la:

- Administrarea orală de glucocorticoizi
- Metilprednisolon intravenos.
- Imunoglobuline

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII TRAUMATICE SAU COMPRESIVE

- **Neuropatia optică traumatică.** În faza acută – doze mari de steroizi, similar traumatismelor medulare: iniţial metilprednisolon 30 mg/kg urmat de administrarea a 5,5 mg/oră pentru 36-48 ore (Luxenberger 1998) sau prednisolon 80 mg/zi (sau metilprednisolon oral în doză echivalentă) pentru trei săptămâni.
- **Neuropatia cubitală** – administrarea locală de steroizi poate fi benefică în multe cazuri.

NEUROPATII METABOLICE ŞI ENDOCRINE

- În CIDP diabetică (poliradiculopatia demielinizantă cronică idiopatică câştigată este denumirea mai nouă): la pacienţi în tratament cu insulină prednisonul 1 mg/kg/zi (niciodată alternate day) pentru o lună, apoi a doua lună 50-30-25-20 mg/zi ameliorează scorul neurologic şi conducerea nervoasă.
- **Hipotiroidism:** în cazul asocierii unei insuficienţe suprarenaliene administrarea hidrocortizonului este benefică.

În polineuropatia diabetică senzitivo-motorie, distală şi simetrică, esenţial este un bun control al valorilor glicemiei. Pentru dureri, sunt utile carbamazepina şi acidul α-lipoic, 600 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROPATII ASOCIATE BOLII CANCEROASE

- Neuropatia amiloidă: Prednison asociat Colchicinei, Melphalanului, interferonului şi vitaminei C (Kyle 1990).
- Metastazele plexurilor nervoase: administrarea dexametazonului şi radioterapiei duce la ameliorari semnificative.
- Sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, monoclonal bands,skin). Corticoizii suprimă eliberarea de citokine şi împreuna cu melphalan, ciclofosfamida şi radioterapie aduc beneficiu clinic semnificativ.

Neuropatia senzitivă subacută (sindromul Denny-Brown), ca şi neuropatia autonomă caracterizată prin tulburări de tranzit (constipatie), tulburări circulatorii cu hipotensiune arterială ortostatică şi tulburări neurogene vezicale, pupilare şi impotenţa pot beneficia de terapia imunosupresivă/antiinflamatoare – cartizon, azatioprină, ciclofosfamidă, gamaglobulină i.v. şi plasmafereză administrate imediat cu rezecţia concomitentă a tumorii.

NEUROPATII ASOCIATE BOLILOR INFECŢIOASE

- Neuropatia herpetică. La cazuri selectate corticoterapia sistemică (prednisolon 50 mg/zi) este eficace în scurtarea duratei durerii postherpetice la varstnici. De elecţie Acyclovirul (3 x 10 mg/kgc, timp de 5-7 zile),Foscarnet, Famiciclovir (3 x 250 mg, timp de 7 zile|).
- Neuropatia lepromatoasă. Prednison 60-80 mg/zi, Thalidomide 300-400 mg/zi şi Clofazimin.
- Neuropatia HIV 1.Prednisonul şi plasmafereza ameliorează deficitul neurologic din CIDP-HIV 1. Prednisonul 60 mg/zi pentru mai multe luni este util în mononeuropatia multiplex HIV 1.

Neuropatia herpetică caracterizată prin dureri segmentare şi radiculare tipice, precum şi tulburări de sensibilitate poate beneficia ca terapie adjuvantă de corticosteroizi. Totusi, steroizii nu au o influenţă sigură asupra dezvoltării unei nevralgii ulterioare.

În cadrul infecţiei HIV, polineuropatia inflamatorie demielinizantă, poliradiculopatia progresivă inflamatoare, mononevrita mulptiplex, ca şi polineuropatia distală simetric dureroasă sunt influenţate de administrarea steroizilor.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alam SM, Kyriakides T and all (1993) – Methyylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 56: 1219-1220.
2. Ariyasu B. – The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 1990; 116: 700-703.
3. Barnes MP, Bateman DE and al (1985) – Intravenous metylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 48: 157-159.
4. Brassat D. – Indications therapeutique a visee etiologique (A l'exception des formes primitivment progressives), *Rev. neurol* (Paris) 2001; 157: 8-9, 1014-1028.
5. Cherin P. – Les immunoglobulines intraveineuses dans les polymyosites et dermatomyosites. *Ann. Med. Interne,* 2000, 151, suppl.1, p.1S48-1S50.
6. Chrousos G.P. – Mechanisms of action in: Boumpas DT – Glucocorticoid therapy for immune – mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med,* 1993; 119; 198-208.
7. Demopoulos HB, Flamm ES et all – The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Phyysiol Scand* (suppl 111) 492: 91-119, 1980.
8. Edward D. Hall – The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone, *J. Neurosurg.* 76: 13-22, 1992.
9. Filipovic S.R., Drulovic J and all (1997) – The effect of high dose intravenous methylprednisolone on event – related potentials in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci,* 152: 147-153.
10. Hachulla E. – Les dix regles d'or de la corticoterapie par voie generale. *NPN Medecine,* 1992: 186: 410-414.
11. Hachulla Eric – Corticotherapie systemique. *Tribune du Praticien,* 2000.
12. Neugebauer E., Dietrich A et all – Steroids in trauma patients- right or wrong? A qualitative metaanalysis of clinical studies. *Theoret Surg* 5 (1/2): 44-53, 1990.
13. Pehuet-Figoni M., Luton JP – Glucocorticoides. In: Pharmacologie clinique – 2e edition (1995), 2176-96.
14. Raphael J.C., Sharshar T. – Syndrome de Guillain-Barre: aspects epidemiologiques, pronostiques et therapeutiques. *Ann. Med. Interne,* 2000, 151, suppl. 1, p.1S35-1S40.
15. Sharrack B., Hughes RA and all (2000) – The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci,* 173: 73-7.
16. Stroescu Valentin – Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1988.
17. Szefler SJ, Ebling WF and all – Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 30: 323-29.
18. Thomas C. Chen, M.D., Jasmina B and all – Cellular Uptake and Transport of Methylprednisolone at the Blood-Brain Barrier, Neurosurgery, vol. 38, no. 2, febr. 1996, p. 348-353.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

OFTALMOLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. BENONE CÂRSTOCEA

Glucocorticoizii în oftalmologie – valoare terapeutică şi strategii de utilizare raţională –

Prof. Dr. Benone Cârstocea
Dr. Daniela Şelaru, Dr. Mădălina Şerban
Clinica de Oftalmologie,
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central, Bucureşti

INTRODUCERE

Glucocorticoizii (GC) reprezintă un capitol bine definit în cadrul terapiei bolilor oculare. Ca urmare a înţelegerii mecanismelor de penetrabilitate tisulară, a modului de acţiune şi a reactivităţii ochiului la diferitele clase de compuşi, s-au extins indicaţiile acestora într-un număr impresionant de afecţiuni.

Clasificarea de mai jos cuprinde trei elemente farmacologice esenţiale pentru efectul terapeutic, dar şi pentru reacţiile nedorite secundare.

GLUCOCORTICOIZII ÎN OFTALMOLOGIE
• CLASIFICARE •

I. Potenţă mică – t ½ = 8-12 h/retenţie hidrosalină +++
   1. Cortizon
   2. Hidrocortizon
II. Potenţă medie – t ½ = 12-36 h/retenţie hidrosalină ++
   1. Prednison
   2. Prednisolon
   3. Metilprednisolon
   4. Triamcinolonă
III. Potenţă mare – t ½ = 36-54 h/retenţie hidrosalină +
   1. Dexametazonă
   2. Betametazonă
   3. Fluorometolonă

Cea mai valoroasă clasă pentru oftalmologie este ultima, prin eficienţa terapeutică înaltă, ca şi prin disponibilitatea substanţelor într-o mare varietate de preparate comerciale destinate diferitelor căi de administrare. Oftalmologia clinică şi cea chirurgicală au nevoie de multiplele efecte benefice ale glucocorticoizilor, cunoaşterea proprietăţilor şi posologiei lor fiind o necesitate.

GLUCOCORTICOIZII
– EFECTE TERAPEUTICE OCULARE –

1. Antiinflamator
2. Antialergic
3. Imunomodulator
4. Modularea durerii
5. Antiproliferant

Gama patologiei oculare în care acţionează glucocorticoizii cuprinde inflamaţia acută şi cronică, toate cele patru tipuri de hipersensibilitate şi procesele imunopatologice, prin imunomodulaţie în cadrul răspunsului imun celular şi umoral. Ochiul, putând fi sediul oricăruia dintre aceste procese patologice, inclusiv a celui autoimun, ca şi unul dintre organele frecvent interesate în cadrul unor boli de sistem, constituie ţinta terapiei cu glucocorticoizi. Fiziopatologia proceselor este interceptată în diferitele etape, consecinţele tisulare neîntârziind să apară. Stingerea semnelor inflamaţiei este

Scanned with OKEN Scanner

cel mai palpabil efect clinic. Glucocorticoizii se folosesc în scheme terapeutice, alături de antibiotice sau imunomodulatoare, fie administraţi pe cale locală, fie pe cale generală monitorizându-se efectele terapeutice, dar şi reacţiile adverse. Modularea durerii se referă la cea de tip nevralgic, glucocorticoizii fiind folosiţi în acest caz ca terapie adjuvantă. Efectul antiproliferant se rezumă la regresia hemangioamelor benigne orbitare, după administrare sistemică, printr-un mecanism incomplet elucidat, ca şi la infiltratele intraoculare din hemopatiile maligne când corticoizii se folosesc în scheme polichimioterapice.

GLUCOCORTICOIZII
- EFECTUL ANTIINFLAMATOR OCULAR -

În faza acută a inflamaţiei
- creşterea permeabilităţii capilarelor oculare
  - redusă de Gc
- ruperea barierei hemato-oculare
  - stabilizarea capilarelor de către Gc
- acumulare de PMN
  - scăzută de către Gc
- elaborare şi eliberare de citokine pro-inflamatorii
  - scăzută de către Gc

Mecanisme de bază ale inflamaţiei oculare:
- alterarea permeabilităţii capilarelor intraoculare
  - hiperemie
  - extravazarea plasmei şi a celulelor inflamatorii
  - exudat şi edem al ţesutului ocular
- migrarea celulelor inflamatorii la nivelul focarului
- elaborarea produşilor biologici activi cu rol în perpetuarea inflamaţiei

Efectele glucorticoizilor în faza acută (iniţială) a inflamaţiei:
- ↓permeabilităţii capilare histamin-şi kinin-dependentă
- menţinerea răspunsului vascular la catecolamine
- ↓producţiei de citokine generatoare ale inflamaţiei – mecanism intracelular: glucorticoizii se leagă de receptori nucleari, cu sinteză de ARN mesager codificator pentru sinteza de proteine cu efect biologic, enzime şi proteine antiinflamatorii (macrocortina din macrofage şi lipomodulina din neutrofile); acestea inhibă fosfolipaza A2, cu împiedicarea desfacerii acidului arahidonic din fosfolipidele membranare şi scăderea în acest mod a PG, LT, PAF.
- ↓infiltratul tisular de PMN, limfocite şi monocite prin:

a) stoparea comunicării intercelulare dependentă de citokine-mecanism:

1. Gc scad sinteza şi eliberarea citokinelor inflamatori-IL1,IL2, IFN γ, TNF α – cu impiedicarea activării limfocitului T de către acestea.

Scanned with OKEN Scanner

2. Gc scad expresia moleculelor de adeziune ICAM-1 şi ELAM-1, deci migrarea leucocitelor prin endoteliu spre focarul inflamator.

b) scăderea capacităţii neutrofilelor de răspuns la stimuli inflamatori

– stabilizarea membranelor lizozomale, scăderea producţiei de radicali liberi.

Indiferent de agentul patogen responsabil, efectele fiziopatologice finale în inflamaţia acută sunt ruperea barierei hemato-oculare şi acumularea tisulară a celulelor inflamatorii. Glucocorticoizii diminuă edemul şi distrucţia ţesuturilor oculare prin restabilirea permeabilităţii capilare şi scăderea infiltratului celular, ca şi prin ruperea lanţului generat de acţiunea citokinelor pro-inflamatorii.

GLUCOCORTICOIZII
- EFECTUL ANTIINFLAMATOR OCULAR -

În faza cronică a inflamaţiei
– Infiltrat celular
limfo-plasmocitar = negranulomatos
limfo-plasmocitar + epiteloide + CGMN = granulomatos – scăzut de către Gc
– Fibroza tisulară, scăderea marcată a gradului cicatrizării definitive-mecanism: inhibiţia activităţii fibroblastice, a formării colagenului şi substanţei fundamentale
– efect antifibrotic al Gc
– Neovascularizatie
– diminuare de către Gc

În procesul de cronicizare a inflamaţiei se produc modificări permanente şi de multe ori ireversibile, similare în ţesuturile oculare cu celelalte ţesuturi ale organismului. Documentarea histopatologică în infecţiile cronice oculare este mai dificilă, indicaţiile bioptice fiind restrânse mai ales în scop de cercetare. Diagnosticul este clinic şi paraclinic (identificarea markerilor imunologici şi infecţioşi-antigene, anticorpi). Prescrierea glucocorticoizilor este utilă în cazul ambelor tipuri de infiltrate cronice-negranulomatos şi granulomatos. Efectele antifibrotic şi de inhibiţie a neovaselor sunt importante pentru prognosticul anatomic şi funcţional al ochiului afectat de inflamaţia cronică.

GLUCOCORTICOIZII
-EFECTUL ANTIALERGIC LA NIVEL OCULAR-

se manifestă în toate tipurile de hipersensibilitate (HS)
HS imediată
tip I – umorală – mediată de IgE
tip II – citotoxică
tip III – CIC
HS tardivă
tip IV = mediată de limfocite active imunologic

Scanned with OKEN Scanner

Dacă privim alergia ca un tip special de răspuns imun la allo sau autoantigene cu inflamaţie consecutivă, efectul antialergic al glucocorticoizilor ne apare ca suma efectelor imunosupresiv şi antiinflamator. Reacţiile de hipersensibilitate au deci substrat imunitar şi se manifestă clinic ca afecţiuni inflamatorii cu elemente particulare pentru fiecare tip-imediat sau tardiv. Ele implică ochiul în mod divers, de la keratoconjunctivite primăvăratice la coroidiopatii imune. Glucocorticoizii ameliorează disfuncţia imunitară şi efectele ei clinice, fiind un recurs terapeutic de primă linie. Fenomenul de rebound după întreruperea administrării topice sau sistemice, ca şi efectele endocrine secundare în cazul administrării sistemice de lungă durată impun întreruperea treptată a tratamentului cu scăderea progresivă a dozei, fapt binecunoscut din farmacologia generală.

GLUCOCORTICOIZII
- EFECTUL IMUNOMODULATOR -

Răspuns imun celular şi umoral diminuat prin
- **Scăderea monocitelor circulante**
- **Întreruperea colaborării macrofag-limfocit T**

(↓) eliberării de IL1 din macrofagul activat
(↓) eliberării de IL2, IFN alfa din limfocitul T activat
=>
scăderea proliferării limfocitului T
scăderea proliferării limfocitului B producător de Ac

Efectul imunomodulator al glucocorticoizilor se manifestă în sensul imunosupresiei umorale şi celulare. Pentru a obţine acest efect la nivel ocular este necesară administrarea sistemică-fie că este vorba de boli proprii oculare sau de patologie sistemică cu interesare oculară. Riscul infecţios secundar este mare în acest context, suprainfecţiile putând fi virale, bacteriene, fungice, parazitare. Înaintea începerii terapiei, trebuie să ne asigurăm de absenţa focarelor infecţioase intraoculare latente, iar în timpul terapiei să supraveghem ochiul pentru a depista eventuala lor apariţie, ce ar ruina efortul nostru terapeutic.

GLUCOCORTICOIZII - PRINCIPII ALE TERAPIEI ÎN OFTALMOLOGIE

Indicaţii – efect nespecific
afecţiuni inflamatorii bacteriene, virale, parazitare
afecţiuni alergice
afecţiuni imunologice
Caracter acut/cronic al inflamaţiei
Localizare anatomică
segment anterior/intermediar/posterior
nerv optic
orbită

Scanned with OKEN Scanner

GLUCOCORTICOIZII - PRINCIPII ALE TERAPIEI ÎN OFTALMOLOGIE

Gradul afectării structurale
Tipul afectării – primitiv oculară
– în cadrul bolilor sistemice
Scop: recuperarea anatomică şi funcţională oculară
Contraindicaţii locale – TBC, herpes simplex, micoze, ulcere corneene, glaucom
Contraindicaţii generale (administrare sistemică)
– imunodeprimaţi
– micoze sistemice
– ulcer gastroduodenal activ
– hipercorticism

GLUCOCORTICOIZII - PRINCIPII ALE TERAPIEI ÎN OFTALMOLOGIE

Alegerea tipului de preparat – în funcţie de:
– Calea de administrare
– Vârstă
– Status endocrin
– Proprietăţi farmacologice
Niciodată nediscriminativ
Doza minimă eficientă
Monitorizare atentă

Glucocorticoizii nu se folosesc niciodată nediscriminativ, se utilizează doza minimă eficientă pentru obţinerea efectului terapeutic, în condiţii de monitorizare atentă.

GC-CĂI DE ADMINISTRARE

I. LOCAL – 1. TOPIC
2. PERIOCULAR
subconjunctival
parabulbar
retrobulbar
3. INTRAOCULAR
II. SISTEMIC – 1. PER OS
2. PARENTERAL (i.m., i.v.)
zi de zi, terapie alternantă, puls-terapie
Bariere – corneană
– hemato-oculară

Scanned with OKEN Scanner

Efectul terapeutic al glucocorticoizilor depinde de: penetrabilitate, distribuţia intraoculară, persistenţa intraoculară, rata eliminării. Barierele anatomice, funcţionale şi farmacologice la nivelul ochiului sunt: 1. bariera corneană-„sandwich" liposolubil cu miez hidrosolubil-pentru penetrabilitate este important principiul solubilităţii diferenţiale a agenţilor farmacologici, în cazul administrării topice contând echilibrul în soluţie al formelor ionizate şi neionizate 2. bariera hemato-oculară compusă din: endoteliul capilarelor retiniene, epiteliul pigmentar retinian, endoteliul capilarelor iriene, epiteliul ciliar, importantă în administrarea sistemică.

ADMINISTRAREA TOPICĂ

Indicaţii – inflamaţiile segmentului anterior (conjunctivita cornee,iris, corp ciliar)
acute/cronice
uşoare/moderate
monoterapie/scheme mai complexe (+antibiotice, antivirale, cicloplegice, trofice corneene etc.)

Avantaje – biodisponibilitate mare, la doze mici
– complianţă mare
– absenţa complicaţiilor sistemice
– cost redus

Dezavantaje – penetrabilitate redusă în segmentul posterior
– risc de cataractă şi glaucom cortizonic
– fenomenul de „escape" – eliminare rapidă
– întârzierea epitelizării corneene
– scăderea apărării antiinfecţioase locale
– rebound după puls terapie topică

Calea topică este una dintre cele mai avantajoase căi de administrare la nivel ocular a glucocorticoizilor, cu condiţia, bineînţeles, ca indicaţia şi dozajul sa fie corecte.

ADMINISTRAREA TOPICĂ

Forme farmaceutice disponibile – colir (sol, susp)
unguent oftalmic
insert

Exemple de preparate

colir:	Prednisolon acetat 0,5%	– Ultracortenol
	Desonid 0,25%	– Prenacid
	Dexametazon alcool 0,1%	– Maxidex
	Betametazon 0,1%	– Ophtamesone
	Fluorometolon 0,2%	– Flumetol
unguent:	Prednisolon acetat 0,5%	– Ultracortenol
	Desonid 0,25%	– Prenacid
	Fluorometolon 0,1%	– Flumetol

Scanned with OKEN Scanner

Toate clasele de glucocorticoizi se află în prezent comercializate în scopul administrării topice. Nu ne ramăne decât să le cunoaştem proprietăţile, oportunitatea administrării în diferite afecţiuni şi să ne formăm propria experienţă cu privire la eficacitatea unui preparat sau a altuia.

ADMINISTRAREA TOPICĂ

combinatii GC – antibiotic
Colir şi unguent

Dexametazon 0,1% + Neomicină sulfat 3500 u.i./ml + Polimixină B sulfat 6000 u.i./ml	=	Maxitrol
Dexametazon 0,1% + Tobramicină 0,3%	=	Tobradex
Dexametazon disodium fosfat 1mg + Cloramfenicol 5mg	=	Spersadex
Dexametazon + Neomicină + Gramicidină	=	Etabiocortifen
Betametazon + Gentamicină	=	Garasone
	=	Ophtasone
Betametazon 0,1% + Neomicină 0,5%	=	Ophtamesone
Betametazon 0,2% + Cloramfenicol 0,5%	=	Betabioptal
Fluorometolon 1mg/ml + Gentamicină 3mg/ml	=	Infectoflam

Industria farmaceutică a dezvoltat, după numeroase teste şi studii clinice, cele mai eficiente combinaţii de corticoizi cu antibiotice, forme extrem de utile şi practice. Ele asigură creşterea complianţei la tratament, printr-o picătură obţinându-se efectul dublu.

ADMINISTRAREA TOPICĂ

INSERT = dispozitiv cu eliberare controlată a substanţei active
1. **Ocusert** = sistem de difuzie controlată prin membrane, indicat în conjunctivita cronică alergică
ex: hidrocortizon acetat eliberat 10 g/oră
2. **Microparticule polimerice**
= dispozitiv cu difuzie controlată a Gc,
= indicat în inflamaţii cronice segmentul anterior
= biodisponibilitate superioară (difuziune, degradare polimerică, schimburi ionice)
– toxicitate epitelială redusă
– complianţă bună

Insertul este un sistem topic mai nou de eliberare a drogurilor, conceput pentru inflamaţiile cronice ale segmentului ocular anterior, cu seria de avantaje descrisă. Se administrează de preferinţă sub supraveghere oftalmologică mai strictă.

Scanned with OKEN Scanner

ADMINISTRAREA PERIOCULARĂ

Indicaţii – inflamaţii ale segmentului ant. + post. ocular
acute/cronice
moderate/severe
Avantaje – biodisponibilitate mare
– nivele crescute – intraocular
– efect rapid – preparate nedepot
– efect durabil – preparate depot
Dezavantaje – risc tehnic
– necesită cooperare perfectă
– reacţii adverse în administrarea preparatelor depot pe termen lung

Administrarea perioculară este la fel de specifică precum cea topică, sub formă de injecţii subconjunctivale, parabulbare şi retrobulbare.

ADMINISTRAREA PERIOCULARĂ

Injectare subconjunctivală

indicaţia majoră: inflamaţii acute segment anterior ocular
avantaje: – biodisponibilitate bună
– se concentrează în: cornee, uvee, umor apos (UA)
– preparate depot/nedepot
– absenţa complicaţiilor sistemice

ADMINISTRAREA PERIOCULARĂ

Injectarea parabulbară
Avantaje: – absorbţie mai rapidă
– pierdere redusă în circulaţia conjunctivală – concentraţii superioare adm. subconjunctivale, în: uveea ant. şi post., retină, cornee
– complicaţii sistemice reduse, deşi există absorbţie
– preparate depot – efect terapeutic maxim
Dezavantaje: – risc cataractă şi glaucom cortizonic (depot termen lung)
– riscuri tehnice (perforare glob) – retrobulbar
– risc infecţios

Scanned with OKEN Scanner

ADMINISTRAREA PERIOCULARĂ (cont.)

Injectarea retrobulbară

Indicaţia majoră: – inflamaţii severe retină, coroidă, n. optic, orbită
Dezavantaje: – risc tehnic: injectări intraoculare cu dezlipire de retină, vituoretinopatie proliferantă (VRPP)
– risc infecţios
– risc cataractă şi glaucom cortizonic (pentru depot termen lung)

Nota bene: nu sunt rare situaţiile în care injectarea perioculară duce la perforarea globului, cu apariţia de complicaţii mult mai grave şi mai greu de tratat decât afecţiunea care a necesitat această formă de tratament.

ADMINISTRAREA PERIOCULARĂ
Exemple de preparate

Hidrocortizon acetat
Dexametazonă
Betametazonă = Celestone, Diprophos
Metilprednisolon = Depo-Medrol
Solu-Medrol
Triamcinolonă = Kenalog

1. Hidrocortizon acetat (suspensie –1 fiolă conţine 25 mg) – mai ales injectare subconjunctivală
2. Dexametazonă (soluţie Dexametazonă sodiu fosfat în fiole de 2 ml = 80 mg)
   – subconjunctival: 0,5-1 ml o dată
   – para şi retrobulbar: 1-2 ml o dată
3. Betametazonă = Celestone, Dyprophos –fiole a 1 ml (în general 1/2-1 fiolă o dată)
4. Metilprednisolon
   a) forma acetat (depot) = DEPO-MEDROL (1ml sol. apoasă conţine 40 mg Metilprednisolon) - subconjunctival: 0,5-1 ml o dată
      – para şi retrobulbar: 1-2 ml o dată
   b) forma sodiu-succinat = SOLU-MEDROL (1ml soluţie conţine 40 mg Metilprednisolon) - subconjunctival: 0,5-1 ml o dată
      – para şi retrobulbar: 1-2 ml o dată
5. Triamcinolonă = Volon, Kenalog -fiole de 1 ml, cu 40 mg/ml (½ fiolă o dată)

Scanned with OKEN Scanner

ADMINISTRAREA SISTEMICA

Indicaţii: afecţiuni oculare inflamatorii/imunitare acute sau cronice necontrolate prin administrare locală de glucorticoizi: – proprii oculare
– în cadrul bolilor sistemice

Căi de administrare: per os
parenteral - i.m., i.v.

Scheme de administrare:

1. Zilnică (cazuri acute)
2. Puls terapia (disociere efecte metabolice/terapeutice)
   a) intravenoasă high dose – în uveoretinite-exemplu: megadoza Solu-Medrol 1 g/zi timp de 3 zile)
   b) intravenoasă în doze moderate – în acutizări ale inflamaţiilor cronice-exemplu: Dexametazona, Solu-Medrol timp de 1-4 săptămâni (câte 1 maxim 2 fiole/săptămână
3. Terapia alternanta (disociere efecte metabolice/terapeutice)
   a) în uveitele cronice ale copilului
   b) post keratoplastie perforantă sau lamelară

Administrarea sistemică a glucocorticoizilor în afecţiunile oculare este o eventualitate frecventă, fiind indicată în cazurile necontrolate doar prin administrare topică sau perioculară. La efectul antiinflamator se adaugă cel imunomodulator. De cele mai multe ori în afecţiunile mai severe se indică ambele forme de administrare simultan, cea locală şi cea sistemică.

ADMINISTRAREA SISTEMICA

Per os Prednison în doza de 0,5-2 mg/kgc/zi, în funcţie de severitate-doza de atac
monoterapie – doză iniţilală de atac, scăderea progresivă
scheme terapeutice alături de alte imunosupresive – reducerea toxicităţii
administrare în doză unică dimineaţa,obligatoriu cu protectoare gastrice
Metilprednisolon Triamcinolonă în doza de 0,5-2 mg/kgc/zi ca doză de atac, cu scădere progresivă

Parenteral Metilprednisolon – Solu-Medrol i.m. i.v.
– Depo-Medrol i.m. exclusiv Dexametazon
Betametazon – Celestone i.m, i.v.
Triamcinolon – Kenalog i.m, i.v.
(doze valabile după caz)

Scanned with OKEN Scanner

Scheme de terapie parenterală:

- puls-terapie intravenoasă „high dose"
  - indicată în retinite grave sau uveite posterioare ameninţătoare pentru funcţia vizuală (exemplu: boala Behcet)
  - constă în administrarea timp de 3 zile a unei megadoze de Solu-Medrol = 1g/zi i.v. sau Triamcinolonă = 0,3-0,5 mg/kgc/zi, ulterior continuate cu preparate per os.
- puls-terapie intravenoasă în doze moderate
  - indicată în episoadele acute ale inflamaţiilor cronice
  - cure scurte de 1-4 săptămâni
  - se pot administra: Dexametazonă, Solu-Medrol, Triamcinolonă (câte 1 fiolă/săptămână, eventual mai mult după caz).
- terapie alternantă („alternate-day")
  - indicaţii majore: uveite cronice, uveitele copilului, postkeratoplastie perforantă
  - constă în administrarea unei doze totale calculate pe două zile o dată la două zile.

ADMINISTRAREA INTRAOCULARĂ

1. **intraoperator** – în chirurgia vitreoretiniană – în lichidul de infuzie intraoculară (4 ml Dexametazonă în 500 ml BSS)
2. **injectare directă intravitreană în:**
   a) endoftalmită –injectare de Dexametazonă: doză variabilă după caz
   b) maculopatii edematoase, vasculite, uveomeningite – injectare de Triamcinolonă (Volon, Kenalog), doză variabilă după caz
3. **iontoforeza trans-scleral**ă – în uveoretinite
4. **insertul intraocular:**
   - Vitrasert – cu Triamcinolona în
     - edemul macular din retinopatia diabetică
     - alte edeme maculare
     - vasculite
     - uveomeningite
   - cu Fluorometolonă în boala Behcet

Câteva precizări: injectarea intravitreană directă în endoftalmite se face în fazele precoce ale acesteia, după sau concomitent cu începerea antibioterapiei general +/- intravitrean, când alterările vitreene sunt incipiente. În ceea ce priveşte inserturile intraoculare menţionate mai sus, ele sunt indicate în afecţiuni cu grad mare de severitate, precum, spre exemplu, boala Behcet cu determinare retiniană în care insertul permite controlul evoluţiei inclusiv în timpul chirurgiei cataractei complicate.

Scanned with OKEN Scanner

GLUCOCORTICOIZII
SCHEME TERAPEUTICE ÎN AFECŢIUNI OCULARE

1. Conjunctivite
2. Keratite
3. Keratoconjunctivite – primăvăratică
   – alergică
   – sicca
   – în colagenoze
   – infecţioase
4. Episclerite şi sclerite
5. Uveite – anterioare/intermediare/posterioare
   – panuveite
   – endoftalmite
6. Uveoretinite
7. Nevrite optice şi neuroretinite
8. Orbitopatii
9. Chirurgia oculară

Sunt foarte numeroase afecţiunile oculare în care suntem tentaţi să recurgem la administrarea de glucocorticoizi, iar aici intervine discernământul şi experienţa noastră. Seducţia efectelor benefice ale glucocorticoizilor regăsită de multe ori în ameliorări subiective şi obiective spectaculoase este umbrită de multitudinea de efecte negative a căror ţintă este chiar ochiul. Pesimismul nu este însă justificat decât în măsura în care selecţia cazurilor nu este corespunzătoare şi folosirea lor este abuzivă.

CONJUNCTIVITA/KERATOCONJUNCTIVITA VERNALĂ (SEZONIERĂ)

- afecţiune cronică bilaterală, cu exacerbări sezoniere, pe teren atopic
- expresie a HS tip I – mediată de IgE
- hipertrofie foliculară conjunctivală +/- keratită punctată superficială
- evoluţii benignă, autolimitată
- ameliorare simptomatică rapidă sub Gc, care se indică cu prudenţă
- exemplu tipic de abuz terapeutic

Scanned with OKEN Scanner

CONJUNCTIVITA/KERATOCONJUNCTIVITA VERNALĂ (cont.)

- mod de adm Gc:
  a) topic în concentraţii mici
     în ritm de: 1-2 pic la 4 ore
     număr limitat de zile (7-10)
     Prednisolon acetat 0,5% – Utracortenol
     Dexametazon 0,1% – Maxidex
  b) pulsterapie în exacerbări
     în ritm de 1-2 pic. la 2 ore
     număr limitat de zile (3-5 zile)
     Prednisolon acetat 0,5% – Ultracortenol
     Dexametazonă 0,1% – Maxidex
- asocieri topic: antihistaminice, vasoconstrictoare, rar antibiotice

Conjunctivita sezonieră este o boală în general autolimitată, însă pacienţii, afectaţi periodic, ajung să-şi autoadministreze în exces medicaţia cu corticoizi, deoarece se simt bine. Se ajunge astfel la abuz care până la urmă dăunează. De aceea trebuie să ne educăm pacienţii în sensul de a se prezenta la medicul oftalmolog la fiecare exacerbare şi de a urma întocmai tratamentul prescris.

CONJUNCTIVITA/KERATOCONJUNCTIVITA ALERGICĂ

- afecţiune acută/cronică cu exacerbări
- provocată de alergeni multipli – polen, cosmetice, fulgi, praf, alimente, medicamente adm. topic (conservanţi)
- reacţie de HS tip IV
- mod de adm. a Gc:
  a) topic pe termen limitat
     în forme medii
        Prednisolon acetat 0,5% = Ultracortenol
        în ritm de 1pic la 4 ore
     în forme severe
        Prednisolon acetat 0,5% = Ultracortenol
        Dexametazon 0,1% = Maxidex
        în ritm de 1 pic la2 ore
  b) topic pe termen lung
- Ocusert pe termen lung cu scăderea progresivă a dozelor
- risc de complicaţii locale
- asocieri topice cu antihistaminice, vasoconstrictoare
- desensibilizare la alergenii identificaţi

Administrarea medicaţiei glucocorticoide, ca şi a oricărui alt preparat antihistaminic sau decongestionant fără identificarea şi evitarea alergenului declanşant nu este suficientă. Cel mai bine ar

Scanned with OKEN Scanner

fi să privim afecţiunea din perspectiva alergologului, deci sensul terapiei noastre să fie dinspre căutarea alergenului spre medicaţie. Pe de altă parte, în cazul în care conjunctivita sezonieră era un exemplu de abuz de corticoizi, conjunctivita alergică în sensul ei mai larg este un exemplu de abuz diagnostic. Anamneza are un rol major, ca şi semnele specifice oculare, în precizarea corectă a diagnosticului.

KERATOCONJUNCTIVITA SICCA

- din sindromul Sjogren
- afecţiune autoimună cronică
- imunocitochimic: alterare a balanţelor citokinei în epiteliu conj. şi film lacrimal
  creşterea IL 1 alfa, IL 6, IL 8
  prezenţa PMN în filmul lacrimal
- factor patogenic admis: inflamaţia
- mod de adm Gc:
  a) topic – puls terapie în exacerbări inflamatorii
  Metilprednisolon fără conservant
- asociere topic: Ciclosporină 2% (scăderea în celulele epiteliului conj.) a ARN codificând IL 8 după Gc + Ciclosporină topic
  b) pe cale sistemică – exemplu: Prednison/metilprednisolon per os în doză de atac între 1-2 mg/kgc/zi, cu scădere progresivă

În această afecţiune, tehnicile imunocitochimice au detectat alterarea balanţei citokinelor în filmul lacrimal şi epiteliul conjunctival-creşterea IL1 α, IL 6, IL 8, stres oxidativ, prezenţa de polimorfonucleare în filmul lacrimal, deschizându-se astfel noi ipoteze pentru patogenia afecţiunii. Deja studiile clinice au evidenţiat rolul asocierii glucocorticoizilor cu Ciclosporina în stăpânirea inflamaţiei. Astfel s-a demonstrat scăderea semnificativă în celulele epiteliului conjunctival a ARN-ului codificând citokine pro-inflamatorii precum IL 8 după două săptămâni de tratament topic cu glucocorticoid asociat cu Ciclosporina 2%. Foarte importantă este prescierea de preparate fără conservant.

KERATITE DE ETIOLOGIE MICROBIANĂ

- indicaţii: infecţii nepiogene cu:
  - simptomatologie +++
  - opacităţi subepiteliale/reducerea AV
    reducerea alterărilor structurale corneene după faza acută
    ulcer cornean postinfecţios (după sterilizare şi cicatrizare)
- riscuri: proliferare microbiană (scăderea apărării anti-infecţioase)
- mod de adm. Gc: topic
  - în doze minime eficiente
  - după sterilizarea leziunii prin antibiotic topic (antibiogramă!!)
  - Prednisolon acetat 0,5% (diluţie)
  - Dexametazonă 0,1% (diluţie)
  - eventual combinaţia Ab + Gc

pericol în cazul administrării fără discernământ!!!

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea de GC în acest caz este considerată de către mulţi oftalmologi o aventură din cauza pericolelor potenţiale multiple (infecţii trenante, ulcer cornean). Totuşi, indicaţi cu discernământ, GC sunt utilizaţi în scopul diminuării alterărilor structurale, deci a cicatricilor după trecerea fazei acute.

Corticoterapia topică favorizează proliferarea microbiană cu scăderea apărării locale, de aceea se va iniţia corticoterapia în doze minime eficiente după sterilizarea leziunii prin antibioterapie topică ţintită conform antibiogramei, numai în cazurile cu agent replicativ identificat.

KERATITA HERPETICĂ CU HERPES SIMPLEX

- **Indicaţii ale administrării de GC:**
  - a) *ulceraţii epiteliale sterile trenante* după keratita cu herpes virus
    - mecanism: hipersensibilizare şi toxicitate, cu inflamaţie şi edem stromal
    - administrarea GC - extrem de controversată
    - preparate topice în doze mici - exemplu Prednisolon acetat 1/8, 1/16, 1/32%
  - b) *keratita necrotizantă interstiţală cu reacţie iridociliară*
    - infiltrat celular stromal accentuat
    - GC – administrare topică în doze mici, cu scădere progresivă, ca în cazul a)
    - asociaţi cu: antivirale, lacrimi artificiale
- **Indicaţii ale administrării de GC:**
  - c) *keratita disciformă*
    - administrarea de GC: controversată
    - scopul ar fi diminuarea sechelelor şi a neovascularizaţiei corneene în principiu, dacă este bine fără GC, aceştia nu se administrează
    - dacă da, atunci concentraţii foarte mici, cu supraveghere
  - d) *infiltrate corneene marginale*
    - considerate reacţie imunologică de hipersensibilizare la antigene virale GC se folosesc topic, suprimând inflamaţia corneană
    - Prednisolon acetat 0,5%; Dexametazonă 0,1%
- **Indicaţii ale administrării de GC:**
  - e) *keratita stromală*
    - de asemenea considerată reacţie imunologică la antigene virale
    - autorii pro-administrare susţin că GC scad inflamaţia şi cicatrizarea
    - autorii contra susţin că GC prelungesc boala
    - GC – topic în doze mici, asociat cu antivirale, deşi s-a demonstrat că GC nu reactivează virusul latent, fapt ilustrat prin administrarea lor după keratoplastie perforantă pentru keratita herpetică

Ceea ce trebuie reţinut este că prudenţa se impune în folosirea GC în această leziune corneană, tratamentul nefiind standardizat şi făcându-se cu riscuri. Practic, foarte puţini oftalmologi se încumetă la utilizarea lor în cazul de faţă.

Scanned with OKEN Scanner

ALTE KERATITE

a) *keratita din herpes zoster oftalmic*
- GC se administrează topic în cazuri severe, cu ameninţarea vederii
- exemple: Prednisolon acetat 0,5% sau Dexametazonă 0,1% asociate cu antivirale general şi topic
- alte beneficii ale ale GC în infecţia cu herpes zoster-în: iridociclită, glaucom secundar, durerea neurogenă

b) *ulcerul cornean postinfectios*
- un mare punct nevralgic al administrării de GC, care este controversată
- scopul: scăderea cicatricii stromale după trecerea fazei infecţioase
- mari riscuri: perforaţii corneene grave!
- se amână administrarea până la certitudinea trecerii fazei infecţioase

c) *keratita punctată superficiala Tygeson*
- bilaterală, opacităţi epiteliale centrale punctiforme, cu decurs lung
- GC se administrează topic în diluţii-exemplu Prednisolon acetat 1/8%

d) *keratita interstiţială din sifilisul congenital şi din infecţia TBC*
- reacţie imunologica antigen-anticorp la nivelul stromei corneene, deci infiltrare primitivă stromală
- GC se administrează topic alături de cicloplegice

Dintre indicaţiile de mai sus, valoare reală o are administrarea de GC în infecţia cu herpes zoster, în keratita Tygeson şi în keratita interstiţială. Este mai bine ca în ulcerul cornean să ne ferim de administrarea GC!

KERATOLIZA ŞI ULCERELE CORNEENE MARGINALE

a) *keratoliza marginală din colagenozele sistemice*
- etiologie autoimună-poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
- GC se administrează topic în stadiul precoce, de infiltrat fără distrucţie, cu prudenţă şi în diluţii mari

Calea sistemică este iniţiativa terapeutică cea mai potrivită, având în vedere că primum-movens al leziunii este la nivelul limfocitului T circulant, fiind nevoie mai ales de efectul imunosupresiv al GC. Uneori, tratamentul sistemic este deja iniţiat de către reumatolog, iar oftalmologul urmăreşte beneficiile oculare.

Scanned with OKEN Scanner

KERATOLIZA ŞI ULCERELE CORNEENE MARGINALE (cont)

b) ulcerele corneene marginale non-infecţioase
- în practică, situaţia cea mai frecventă este reacţia la exotoxina stafilococică
- GC se administrează topic în doze moderate - se preferă Dexametazonă 0,1%

c) ulcerul Mooren
- ulceraţie cronică unilaterală progresivă a corneei periferice, interesând stroma şi epiteliul cornean
- etiologie autoimună; s-a constatat scăderea limfocitului T supresor şi creşterea IgA serice

Diminuarea conflictului imunologic de la nivelul corneei se realizează prin administrarea GC pe cale sistemică, ei acţionând ca imunosupresivi pe segmentul efector al răspunsului autoimun. Este indicat Prednison per os în doza de atac de 0,5 mg/kgc/zi, cu scăderea progresivă a dozei. GC administraţi topic au efecte variabile.

EPISCLERITA

- afecţiune benignă
- etiologie frecvent necunoscută
- rar în cadrul afecţiunilor generale, ocazional recurentă
- mod de adm. a Gc :
  - topic – Prednisolon acetat 0,5%
    - Dexametazon 0,1%
    - ritm de adm: 1-2 pic. la 4 ore
  - inj. subconj. – preparate depot – Metilprednisolon = Depo-Medrol 0,5 ml
    - în forme recurente
  - sistemic: – p.o. Prednison 40 mg/zi sau Medrol 32 mg/zi
    - în episclerita nodulară din poliartrita reumatoidă

Scanned with OKEN Scanner

SCLERITE, SCLEROKERATITE, SCLEROMALACIA PERFORANTĂ

a) sclerite şi sclerokeratite
- prin contrast cu episclerita sunt inflamaţii severe
- patogenic: reacţie imunologică de HS de tip III-prin CIC
- frecvent asociată colagenozelor sistemice ca: poliartrita reumatoidă şi lupusul eritematos sistemic cu ANA şi FR + (implicaţi în procesul imunitar)
- mai rar manifestare a vasculitelor sistemice primitive-granulomatoza Wegener

Modalităţile de tratament: pe măsura severităţii afecţiunii

Asociere:

topic în doze similare cu cele din episclerită

+

sistemic – Prednison per os 1 mg/kgc/zi ca doză de atac cu scădere treptată (efect imunosupresiv)

! strict contraindicată injectarea subconjunctivală sau parabulbară-necroză cu perforaţie

b) scleromalacia perforantă din colagenoze sistemice
- entitate rară

Modalităţi de administrare GC:

topic – eficienţă dovedită histologic
- Prednisolon acetat 0,5% sau Dexametazonă 0,1% 1 pic la 4 ore câteva luni

sistemic – Prednison per os 0,5 mg/kgc/zi doză de atac, cu scădere progresivă

! ferm contraindicate injecţiile subconjunctivale sau parabulbare

Afecţiuni rare, entităţile mai sus-descrise pun probleme în primul rând de diagnostic, iar în ceea ce priveşte tratamentul este bine să fie făcut în colaborare cu reumatologul, uneori fiind necesare combinaţii imunosupresive. De reţinut contraindicaţia administrării de GC sub formă de injecţii perioculare.

Scanned with OKEN Scanner

UVEITELE ANTERIOARE ŞI INTERMEDIARE
- CLASIFICARE -

Uveite anterioare (iridociclite) mai frecvente în practica clinică:
Acute negranulomatoase
a) legate de antigenul major de histocompatibilitate HLA B 27:
- spondilartropatii seronegative
- sindrom Reiter: patogenic-reacţie imunologică la antigene chlamidiene
  - triada iridociclită/conjunctivită-artrită-uretrită
  - GC: ↓riscului de infiltrare corneană şi neovascularizaţie
- psoriazis: alături de posibile: conjunctivita, episclerita, keratoconjunctivita sicca
- colita granulomatoasă

b) din alte colagenoze
c) din boala Behcet
Lens-induced uveitis
Keratouveite virale prin hipersensibilitate
Uveite anterioare (iridociclite) cronice mai frecvente clinic:
a) *din artrita reumatoidă juvenilă*
b) *sarcoidoza (noduli granulomatoşi)*
c) *iridociclita cronică Fuchs –vezi mec. în Duane!*
d) *hipersensibilitate la antigene sifilitice şi tuberculoase*

Uveite intermediare acute/cronice
a) *ciclita*
b) *pars planita*

Inflamaţiile uveei constituie cea mai raspândită indicaţie de tratament cu GC în oftalmologie, pentru efectele antiinflamator şi imunosupresiv ale acestora. Uveitele beneficiază de toate căile de administrare individualizate în diferitele forme de boală: acută, cronică, recurentă, moderată sau severă.

TRATAMENTUL IRIDOCICLITEI ACUTE

GC în administrare topică
- tratament de primă linie
- exemple: Prednisolon acetat 0,5%
  Dexametazonă 0,1%
  Betametazonă 0,1%
  Fluorometolonă 0,2%
- în ritm de 1 pic la 2 ore, plus – unguent pentru efect pe timpul nopţii
  – cicloplegice
- eventual asociaţii GC + antibiotic (Maxitrol, Tobradex, Infectoflam, Betabioptal)
- după caz antibioterapie sistemică

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL IRIDOCICLITEI ACUTE (cont.)

GC în administrare perioculară şi sistemică
- indicaţia: formele severe ale iridociclitei acute
- exemple: injectare subconjunctivală sau parabulbară
  - *preparate nedepot*: Dexametazonă 0,5-1 ml (20-40 mg) subconjunctival; parabulbar 1-2 ml (40-80 mg)
  - *preparate depot*: Depo-Medrol 0,5-1 ml (20-40 mg Metilprednisolon) parabulbar
  - **per os:** – Prednison 0,5-1 mg/kgc/zi doză de atac, cu scădere treptată, monoterapie sau în scheme imunosupresive în iridociclitele acute severe de natură imunitară
    – Solu-Medrol 1g/zi i.m. pe săptămână, 2-3 săptămâni
- tot în formele severe, se practică terapia combinată locală şi sistemică

TRATAMENTUL IRIDOCICLITEI CRONICE

răspuns variabil la terapie în funcţie de boală
- cel mai slab răspunde iridociclita Fuchs
- fiecare boală poate necesita în diferitele stadii şi în funcţie de gravitate de:
  Administrarea de GC topic
  Administrarea de GC periocular
  Administrarea de GC intraocular
  Administrarea sistemică

Administrarea de GC topic
- exemple: Dexametazonă 0,1%, Betametazonă 0,1%, Fluorometolonă 0,2% în ritm de 1 pic. la 4-6 ore

Administrarea de GC periocular
- în injecţii subconjunctivale sau parabulbare:
- de preferinţă cu preparate depot
- cu durată intermediară de acţiune: Depo-Medrol 0,5-1 ml săptămânal sau o dată la 2 săptămâni sau cu durata lungă de acţiune: Triamcinolonă 0,5-1 ml o dată la 2-4 săptămâni

Administrarea de GC intraocular
- în afecţiuni severe, exemplu boala Behcet în care se introduc inserturi-Vitrasert cu Fluorometolonă

Administrarea sistemică

a) Prednison per os - modul „zi de zi", doză de atac între 0,5-2 mg/kgc/zi, scăzând progresiv şi menţinând la nevoie o doză de întreţinere minimă eficientă
b) pulsterapie i.v. – doze moderate: Solu-Medrol 0,5 g/zi timp de trei zile
c) terapie alternantă pentru copii

Scanned with OKEN Scanner

Iridociclita cronică este o afecţiune debilitantă şi dificil de tratat, soldată cu complicaţii deopotrivă ale bolii şi ale tratamentului. Cataracta complicată şi glaucomul secundar postinflamator pot fi biciuite de tratamentul cu corticoizi, fapt întâlnit curent în cazurile severe, mai ales din cadrul bolilor de sistem. Pe de o parte, corticoizii atacă lanţul patogenic al inflamaţiei, deci mecanismul declanşator al complicaţiilor, pe de altă parte afectează ochii sensibili, sau responsivi la cortizon apărând glaucomul iatrogen. De aceea este obligatorie monitorizarea PIO şi eventual administrarea de coliruri antiglaucomatoase sau terapie laser antiglaucomatoasă. În chirurgia cataractei complicate din iridociclitele cronice, GC işi găsesc altă indicaţie majoră.

TRATAMENTUL UVEITELOR INTERMEDIARE

- **indicaţiile administrării de GC:**
  a) edem macular
  b) deteriorarea acuităţii vizuale
  c) alterări vitreene nu prea severe
- **modul de administrare a GC:** topic, parabulbar sau intravitrean şi/sau per os în doze moderate, atât în formele acute cât şi în cele cronice

Uveitele intermediare au în majoritatea cazurilor o evoluţie trenantă, putându-se ajunge la complicaţii serioase precum edemul macular cronic, ce antrenează scăderea acuităţii vizuale. Corticoizii scad rata complicaţiilor, forma de administrare rămânând a fi judecată în funcţie de gravitatea fiecărui caz.

UVEITELE POSTERIOARE ŞI PANUVEITELE – CLASIFICARE –

Uveitele posterioare

a) *de etiologie infecţioasă:* direct/prin hipersensibilizare
   - toxoplasmoză
   - TBC, sifilis
   - toxocaroza canis

b) *de etiologie imunitară – tipic autoimune:*
   - coroidite, oftalmia simpatică
   - uveomeningite
   - vasculite retiniene primitive
   - vasculite sistemice primitive cu interesare retiniană
   - vasculite secundare colagenozelor

Panuveitele

a) oftalmia simpatică (panuveita granulomatoasă)
b) boala Vogh-Koyanagi-Harada (uveomeningita imunitară – reacţie de HS tip II)
c) sarcoidoză (panuveita granulomatoasă)
d) boala Behcet şi granulomatoza Wegener (vasculite sistemice primitive)

Scanned with OKEN Scanner

Uveita posterioară şi panuveita sunt diagnostice grave, apărând ca afecţiuni proprii oculare sau ca manifestări oculare ale unor afecţiuni sistemice de natură imunitară. Riscul de afectare profundă şi ireversibilă a vederii se datorează interesării retinei, a nervului optic şi a vaselor, de unde necesitatea tratamentului prompt şi susţinut. Uneori, în pofida tratamentului, evoluţia este către deteriorarea anatomică şi funcţională a ochiului.

UVEITE POSTERIOARE-MOD DE ADMINISTRARE AL GLUCOCORTICOIZILOR

a) uveita posterioară toxoplasmozică
- reacţie de hipersensibilitate de tip IV
- indicaţiile administrării de GC: cazuri severe cu interesarea maculei şi nervului optic, la 24-48 de ore după iniţierea antibioterapiei specifice
- exemplu: Prednison per os 25 mg/zi timp de 10 zile, apoi 20 mg/zi timp de 7 zile cu scădere lentă
- interzise injecţiile perioculare cu preparate depot (efect imunosupresiv ++)!

b) uveita posterioară sifilitică
- reacţie de hipersensibilitate de tip IV
- indicaţia administrării de GC: exclusiv topic - ↓reacţiei uveale anterioare

c) uveita posterioară TBC
- afectare primitivă coroidiană prin hipersensibilitate de tip IV
- asociază: noduli coroidieni + uveita anterioară granulomatoasă/ negranulomatoasă +/- keratită
- administrarea de GC frecvent necesară, topic şi/sau sistemic în doze moderate, alături de tratamentul specific

d) uveita posterioară cu toxocara canis
- pot fi prezente: uveita posterioară/intermediară/anterioară
- aspecte clinice: uveita cu membrane ciclitice; granulom periferic; granulom peripapilar
- reacţia inflamatorie la parazitul distrus de antihelmintice: extrem de intensă, de aceea GC sunt indicaţi pe cale topică sau perioculară

În cazul etiologiei infecţioase administrarea GC este controversată. Identificarea agentului cauzal este dificilă, iar în cazul când agentul s-a identificat, GC se administrează numai alături de tratamentul etiologic în inflamaţii severe ameninţând macula sau nervul optic. Sunt eficienţi pe cale perioculară şi sistemică. Topic se justifică doar pentru liniştirea unei eventuale reacţii uveale anterioare.

Scanned with OKEN Scanner

UVEITE POSTERIOARE - MOD DE ADMINISTRARE AL GLUCOCORTICOIZILOR - (cont.)

e) vasculite retiniene secundare bolilor de colagen: poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermie, polimiozita, dermatomiozita

Caz particular: vasculita retiniană secundară lupusului eritematos sistemic

- afectează capilarele, dar şi arteriolele şi venulele retiniene
- histopatologic: infiltrat granulocitar, edem perivascular
- patogenic: microinfarcte retiniene localizate
- semn de gravitate pentru boala sistemică (concomitentă cu determinări la nivelul SNC)
- gravitatea manifestării impune terapie în doze mari: Prednison per os 1-2 mg/kgc/zi, doza de atac cu scădere progresivă
- sau doze mai mici în asociere cu citostatice/imunosupresive: Prednison + Ciclofosfamida/ Metotrexat/ Ciclosporina
- altă variantă: puls-terapie intravenoasă Solu-Medrol 1 g/zi 3 zile, apoi în continuare Prednison per os cu scădere foarte lentă până la doza de întreţinere

f) vasculitele sistemice primitive – exemplu granulomatoză Wegener sau boala Behcet – vor fi discutate în cadrul panuveitelor

PANUVEITE - MOD DE ADMINISTRARE GLUCOCORTICOIZI

a) oftalmia simpatică

- panuveita granulomatoasă rară de origine imună
- reacţie imună la proteine antigenice uveale şi de suprafaţă membranară a fotoreceptorilor, antigene de la nivelul epiteliului pigmentar şi melanocitelor
- edem papilar, retinian, leziuni vasculitice + reacţie uveală anterioară
- reacţie de HS de tip II (ipoteză)
- administrare GC-ameliorare progostic:
  - topic
  - periocular
  - sistemic

b) boala Vogt-Koyanagi-Harada

- uveomeningita imunitară de etiologie necunoscută
- reacţie de HS de tip II (ipoteză) la antigene ale epiteliului pigmentar
- panuveita granulomatoasă-coroidita exudativă, decolare seroretiniană bilaterală, extensivă cu interesarea polului posterior şi a nervului optic
- administrare GC-ameliorarea prognosticului funcţional
  - topic
  - periocular, intravitrean
  - sistemic

Scanned with OKEN Scanner

PANUVEITE – MOD DE ADMINISTRARE GLUCOCORTICOIZI (cont)

c) sarcoidoză
- boala multisistemică a adultului tânăr
- panuveita granulomatoasă
- administrare GC: per os

d) granulomatoza Wegener
- vasculita sistemică primitivă afectând vasele mici-arteriole, venule
- răspuns imun umoral şi celular
- panuveită şi vasculită a nervului optic-aspectele oculare

adminstrarea GC: de elecţie în scheme Prednison + Ciclofosfamida 1g/kc/zi din fiecare, timp îndelungat

e) boala Behcet
- vasculita generalizată vase mici, etiologie autoimună
- panuveită în atacuri explozive
- administrare GC: topic
  injecţii perioculare-preparate depot
  insert intraocular – Vitrasert cu Fluorometolonă
  iontoforeza trans-scleralã
  sistemic-cu menţiunea că Prednisonul administrat per os ca monoterapie în doza de 1 mg/kgc/zi cu scădere lentă este mai puţin eficace comparativ cu schemele imunosupresive

Câteva scheme terapeutice în boala Behcet:

a) Prednison + Ciclosporină
- scăderea nivelului seric al IL 1 ra (antagonist al receptorului IL 1) după administrarea combinaţiei face ca ea să fie considerată cea mai eficientă schemă terapeutică
- există studii cu privire la eficacitatea comparativă a Ciclosporinei ca monoterapie-doză medie 8,6 mg/kgc/zi şi a schemei Prednison-doză medie 29,4 mg/zi + Ciclosporină-doză medie 6,2 mg/kgc/zi-aceasta ultimă schemă este mai eficientă

b) Metilprednisolon (Solu-Medrol) + Ciclosporină – foarte eficientă, cu efect variabil însă asupra nivelului receptorului IL 2 seric la 4-6 săptămâni

c) Prednison + Azatioprină
- în retinita acută infiltrativă avem următoarea schemă de terapie: puls-terapie i.v. cu megadoze de Metilprednisolon 1g/zi 3 zile, continuare cu Prednison + Ciclosporină per os

Scanned with OKEN Scanner

DEGENERESCENŢA MACULARĂ EXUDATIVĂ

În degenerescenţa maculară senilă, forma exudativă, GC se administrează:
a) periocular (retrobulbar): preparatul denumit Anecortav
b) sistemic-i.v.: Triamcinolonă

Printre multitudinea de posibilităţi terapeutice existente astăzi în degenerescenţa maculară legată de vârstă, forma exudativă, precum laserul, inhibitori ai factorilor de creştere vasculari, intervenţiile chirurgicale, administrarea de derivaţi corticoizi pe cale retrobulbară sau intravenoasă a fost urmată de rezultate încurajatoare. Probabil viitorul va aduce noi explicaţii fiziopatologice şi noi tipuri de preparate corticoide utile pentru această boală.

ENDOFTALMITA

- **indicaţiile GC:** endoftalmita nefungică alături de tratamentul antibiotic topic, periocular, intraocular şi sistemic
- **topic:** Prednisolon acetat 0,5% sau Dexametazonă 0,1% 1 pic la 2 ore
- **injecţii subconjunctivale** Dexametazonă 0,25 ml = 1 mg - 1 injecţie/zi
- **injectare intravitreană** –Dexametazonă 0,5 ml în endoftalmita la debut

Endoftalmita este o eventualitate gravă, ce trebuie recunoscută precoce, chiar şi aşa complicaţiile fiind devastatoare. Utilitatea administrării de glucocorticoizi este certă, fie că ne-am hotărât doar la tratamentul medical prin combinaţii antibiotic-antiinflamator, fie că preferăm intervenţia chirurgicală precoce pe polul anterior şi posterior-caz în care glucocorticoizii nu lipsesc din lichidul de infuzie intraoculară şi postoperator, ca adjuvanţi şi continuatori ai terapiei chirurgicale.

AFECŢIUNILE NERVULUI OPTIC

a) nevrite optice – anterioare, retro sau juxtabulbare
- **infecţioase** – prin reacţie de hipersensibilitate
- **imunitare** – vasculite sistemice primitive-boala Horton, granulomatoza Wegener
  – vasculite secundare bolilor de colagen
- **neuropatii demielinizante (scleroza multiplă)**
- **din boli infiltrative (sarcoidoză)**
- **traumatice**

b) neuropatia optică ischemică –GC se administrează: periocular (para, retrobulbar) exemplu: Solu-Medrol, Depo-Medrol sistemic-mai rar

Scanned with OKEN Scanner

Exemple terapeutice în nevritele optice:

- *nevrita optică prin HS la antigene infecţioase* (sifilis)-GC doar per os în doze mici
- *nevrita optică din boala Horton*: Prednison per os 40-60 mg/zi doza de atac, apoi scădere treptată
- *neuropatia optică din scleroza multiplă*: maladie demielinizantă a adultului tânăr, ocular: neuropatie optică retrobulbară cel mai frecvent, dar şi anterioară-GC se administrează sistemic-exemple:
  Metilprednisolon per os 500 mg/zi 5 zile, apoi următoarele 10 zile: 400, 300, 200, 100, 64, 48, 32, 16, 8, 4 mg/zi
  Solu-Medrol 1g/zi 3 zile, apoi Prednison per os 1 mg/kgc/zi 11 zile, ulterior scădere treptată a dozei
  Prednison ca monoterapie pe termen lung cu doză de atac 1 mg/kgc/zi
  + periocular: injecţii para/retrobulbare cu Depo-Medrol
- *neuropatia optică traumatică* – GC se folosesc alături de tratamentul neurochirurgical de decompresie a nervului optic: megadoze i.v. de Metilprednisolon 1g/zi

ORBITOPATIILE

a) orbitopatia inflamatorie cronică (pseudotumora orbitară)
- componenţă imunitară dovedită
- GC: periocular-mai ales injecţii retrobulbare cu preparate depot: Depo-Medrol sistemic-per os Prednison monoterapie 0,5-1 mg/kgc/zi asociat cu Ciclofosfamida/Metotrexat

b) exoftalmia endocrină
- GC: sistemic în doze mari (decompresie farmacologică) – alternativa decompresiei chirurgicale: per os Prednison/Metilprednisolon în doză mare 1-2 mg/kgc/zi

c) tumori vasculare benigne – hemangiomul orbitar
- în trecut: injectare intratumorală a GC-efect nedurabil
- în prezent: administrare sistemică-efect durabil de regresie tumorală, prin mecanisme neelucidate încă

Pseudotumora inflamatorie orbitară, o entitate bine definită actualmente, are la bază o componentă imunitară, clinic manifestările fiind cronice, cu episoade de exacerbare a inflamaţiei. Este o boală rebelă, cu mare risc de complicaţii şi de rebound al inflamaţiei după încetarea corticoterapiei. Uneori efectul terapeutic este mai bun dacă se administrează corticoizi în combinaţie cu alte imunosupresive.

Scanned with OKEN Scanner

CHIRURGIA OCULARĂ ŞI CORTICOTERAPIA
- CHIRURGIA CATARACTEI -

administrarea GC: postoperator:
topic
injecţii subconjunctivale
uneori sistemic: injecţii i.m.

- postoperator imediat: scăderea reacţiei inflamatorii segment anterior mai ales după EEC
- postoperator tardiv: tratamentul reacţiilor uveale la pseudofak, cortex restant

- CHIRURGIA POLULUI POSTERIOR -

administrarea GC: postoperator:
topic
periocular
intraoperator: în lichidul de infuzie -Dexametazonă

Glucocorticoizii fac parte din protocolul terapeutic postoperator după chirurgia cataractei, graţie efectului lor antiinflamator. Mare atenţie trebuie avută la durata tratamentului, aceasta fiind limitată la 3-4 săptămâni (risc de creştere a PIO). De asemenea, după chirurgia vitreoretiniană sau în timpul acesteia, glucocorticoizii acţionează ca antiinflamatori, fiind indicaţi în special în operaţii ample.

- CHIRURGIA REFRACTIVĂ LASER -

indicaţie extrem de importantă: **controlul reacţiei de cicatrizare**

- GC pe cale topică, de preferinţă în coliruri combinate GC-antibiotic (exemplu: Tobradex)

Corticosteroizii aplicaţi topic, folosiţi curent în practică în scop terapeutic, au un rol important în modularea procesului de vindecare imediat după procedura laser, fie că este vorba de PRK sau LASIK. Ei inhibă proliferarea fibroblastică şi împiedică regresia efectului refractiv şi opacifierea corneei. Cercetările actuale se îndreaptă spre găsirea şi a altor agenţi farmacologici eficienţi în reducerea opacifierii corneei şi a altor complicaţii legate de răspunsul de remodelare tisulară. Agenţi antifibrotici, precum mitomicina, interferonul şi antagonişti muscarinici, inhibitori ai proteazelor, anticorpi împotriva factorului de creştere tisulară β, hialuronat de sodiu, antiinflamatoare nesteroide au fost investigaţi ca modulatori în vederea reducerii opacifierii corneene după fotoablaţie. De asemenea, s-a dovedit că administrarea postoperatorie de lubrifianţi ai suprafeţei corneene previne opacifierea şi efectul de regresie. Alături de toate aceste posibilităţi, unele teoretice, glucocorticoizii şi-au făcut deja proba eficienţei.

Scanned with OKEN Scanner

După PRK, antiinflamatoarele nesteroidiene reduc nivelul prostaglandinelor, diminuând astfel durerea. Utilizarea în conjuncţie a corticosteroizilor cu antiinflamatoarele nesteroidice inhibă migrarea leucocitelor polimorfonucleare indusă de acestea din urmă, reducând astfel incidenţa infiltratelor sterile secundare utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene.

KERATOPLASTIA PERFORANTĂ

Administrarea de GC:
- **în decurs postoperator normal**
  - topic
  - periocular
  - sistemic-injecţii i.m.
- **în reacţia de rejet**

faza precoce: GC folosiţi ca antiinflamatori şi imunosupresivi
- topic/injecţii subconjunctivale
- sistemic: – per os Prednison 0,5-1mg/kgc/zi doză de atac
  – puls-terapie intravenoasă Solu-Medrol 1g/zi 3 zile
  – terapie alternantă la copii

faza tardivă: reacţie de HS de tip IV: GC se administrează:
topic
periocular – injecţii de preparate depot
sistemic: per os/puls-terapie

Principala problemă postoperatorie în chirurgia transplantului de cornee o constituie reacţia de rejet a grefonului. GC au un rol foarte important în prevenirea şi tratarea acesteia, în primul rând prin controlul răspunsului imunologic al gazdei. Administrarea topică se va începe imediat postoperator, deoarece la dozele practic administrate efectul de întârziere a vindecării plăgii chirurgicale este mic. Apoi, deşi corneea este privilegiată imunologic, are loc şi rejetul tardiv, o reacţie de HS de tip IV: sistemul imun al gazdei recunoaşte antigenele controlate genetic ale grefei (sistemul major de histocompatibilitate HLA fiind cel care exercită controlul antigenelor importante pentru reducerea rejetului tardiv)-limfocitele din sângele periferic devin citotoxice împotriva celulelor care exprimă antigenul HLA, producându-se distrucţia endoteliului donor şi edem cornean. GC sunt indicaţi ca imunosupresivi în reacţia tardivă de rejet.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAŢII GENERALE ALE CORTICOTERAPIEI

- ulcer gastro-duodenal
- osteoporoză
- sindrom Cushing
- micoze sistemice, infecţii ameobiene
- imunodeprimare

se impune prudenţă în:

- diabet zaharat
- insuficienţă renală
- insuficienţă cardiacă
- miastenia gravis

REACŢII ADVERSE – TRATAMENTUL SISTEMIC CU GLUCOCORTICOIZI

- agravarea şi activarea ulcerului gastro-duodenal
- agravarea şi activarea diabetului zaharat
- insomnie, agitaţie, reacţii psihotice
- glaucom şi cataracta cortizonică
- osteoporoză, necroza aseptică de cap femural/ humeral
- sindrom Cushing iatrogen

COMPLICAŢIILE OCULARE MAJORE ALE TERAPIEI CU GLUCOCORTICOIZI

CATARACTA ŞI GLAUCOMUL CORTIZONIC

- risc de apariţie proporţional cu durata corticoterapiei
- apar după toate tipurile de administrare
- în general evoluţie clinică moderată
- obligatorie monitorizarea pentru depistare precoce

CONCLUZIE

corticoterapia în oftalmologie:
beneficii terapeutice
incontestabile
uneori de neînlocuit
în condiţiile folosirii judicioase

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Levin LA, Beck RW, Joseph MP, Seiff S, Kraker R. The treatment of traumatic optic neuropathy. The International Optic Nerve Trauma Study. *Ophtalmology,* 1999 Jul, 106:1268-77
2. Sholvin JP. Orbital infections and inflammations. Infl.Curr.Opin. *Ophtalmology,* 1998 Oct., 9(5): 41-8
3. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcer keratitis. *Surv.Ophtalmol.,* 1999 mar-april; 43(5): 379-96
4. Marsh P, Pflugfelder SC-Topical non preserved Metilprednisolonum therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Surv Ophtalmol,* 1999 april; 106(4); 811-6
5. Behar Cohen FF, Gauthier S, El Aouni A, Chapan P: Metilprednisolonum concentration in the vitreous and the serum after puls therapy; *Retina 2001*; 21(1);48-53
6. Zamir E, Read RW, Rao NA. Self-inflicted anterior scleritis; *Ophtalmology,* 2001 Jan; 108(1): 192-5
7. Cannahan MC, Goldstein SA. Ocular complications of topical, periocular and systemic corticosteroids; *Curr. Opin. Ophtalmol,* 2000 Dec; 11(6); 432-42
8. Jaffe GJ, Ben-Nunj, Guo H, Dunn JP, Ashtan P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery to treat severe uveitis; *Ophtalmology,* 2000 Nov; 107(11); 2024-33
9. Gaynor BD, Magnolis TP, Cunningam ET Jr. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis; *Int. Ophtalmol. Clin.* 2000 Spring; 40(2): 85-109
10. Cook BE Jr, Robertson DM. Confluent choroidal infiltrates with sarcoidosis. *Retina* 2000, 20(1): 1-7
11. Sanislo SR, Lowder CY, Kaiser PK, Guthman FA, Zegarra H, Dodds EM. Corticosteroids therapy for optic disc neovascularisation secondary to chronic uveitis. *Am J Ophtalmol* 2000 Dec; 130(6): 724-31
12. Kopstein AB, Kristopaitis T, Gujrati TM, Blake KA. Orbital Wegener granulomatosis without sistemic findings. *Ophtalmol Plast Reconstr Surg* 1999 nov: 15(6): 467-9

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

ONCOLOGIE

COORDONATORI:
Acad. NICOLAE GHILEZAN
Prof. Dr. NICOLAE GUŢULESCU
Prof. Dr. ION BĂLĂNESCU

Efectele şi indicaţiile corticoterapiei în oncologie

Prof. Dr. Nicolae Ghilezan
Membru corespondent al Academiei Române
Institutul Oncologic „Prof. I. Chiricuţă", Cluj Napoca

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Corticoterapia este o armă terapeutică extrem de eficace în oncologie, datorită unor multiple şi variate mecanisme de acţiune, ceea ce explică interesul practicienilor pentru dezvoltarea acestor compuşi şi încorporarea lor în diverse regimuri terapeutice.

Indicaţiile corticoterapiei sunt atât pentru tratamentul diferitelor neoplazii, mai rar ca agent citolitic sau citostatic administrat în exclusivitate, şi mai frecvent cu acţiune sinergică, în diferite combinaţii citostatice, cât şi în situaţii de urgenţă sau tratamentul paleativ al bolnavilor în stadii prefinale.

La această multitudine de situaţii clinice corespund numeroase preparate şi modalităţi de administrare, care cunoscute pot fi adaptate particularităţilor de moment ale bolii, cu rezultate care pot fi chiar spectaculoase prin controlul unor simptome cu cert risc vital.

Utilizarea atât de largă a corticoterapiei se datorează efectelor citolitice, antiinflamatorii prin inhibiţia sintezei de prostaglandine şi scădere a neutrofilelor, antialgice, antiemetice, hipocalcemiante, antiedematoase precum şi a unor efecte generale euforizante şi de stimulare a apetitului. În funcţie de situaţia clinică – acută sau cronică – şi de durata tratamentului, există preparate cu acţiune rapidă de tipul metilprednisolonului şi hemisuccinatului, sau preparate cu acţiune de lungă durată cu efecte mineralocorticoide minime, indicate în cazul tratamentelor paleative.

Iniţiativa companiei Pharmacia de a organiza un simpozion dedicat progreselor înregistrate în ultimii ani în domeniul corticoterapiei a fost binevenită şi apreciată în mod deosebit de oncologi, care se numără printre cei mai importanţi utilizatori ai acestei extrem de eficace şi cu multiple valenţe arme terapeutice. Principalele indicaţii sunt trecute în revistă de specialişti recunoscuţi din Institutele Oncologice Bucureşti şi Cluj, care într-o manieră succintă îşi descriu experienţa în corticoterapie.

Corticoterapia ca tratament antitumoral, mai mult în combinaţie cu citostatice decât agent unic, se aplică în hemopatii maligne, dar şi tumori solide cum sunt cele ale sistemului nervos central, cancerul mamar şi de prostată, la care se adaugă rolul ei în controlul toxicităţilor digestive induse de chimioterapie. Efectele benefice paleative multiple în combaterea durerii, anorexiei, hipercalcemiei sau a sindroamelor inflamatorii secundare, sunt alt domeniu de interes pentru specialişti dar şi pentru medicul de familie.

Suntem convinşi că lectura acestui material va fi plăcută şi de folos practicianului căruia îi oferă răspunsuri practice şi rapide la situaţii întâlnite frecvent, a căror rezolvare creşte substanţial eficacitatea tratamentelor specifice şi a calităţii vieţii bolnavului oncologic.

Prof. Dr. N. Ghilezan
Membru corespondent al Academiei Române

Scanned with OKEN Scanner

Experienţa folosirii metilprednisolonului în tratamentul unor complicaţii secundare ale cancerului

Prof. Dr. Ion Bălănescu, Dr. Dana Stănculeanu
Institutul Oncologic „Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii = armă terapeutică de necontestat şi fără egal în tratamentul cancerului

- Acţiune citolitică
- Acţiune antiemetică
- Acţiune analgezică
- Acţiune decompresivă
- Acţiune antihipercalcemiantă
- Ca tratament adjuvant radioterapiei
- În tratamentul stării generale alterate, terminale a bolii neoplazice

Tratamentul cancerului este un tratament multidisciplinar, care presupune un efort combinat al anatomopatologului, chirurgului oncolog, radioterapeutului, chimioterapeutului, dar şi al celorlaţi medici din compartimentele de examinare paraclinică, de laborator şi de cercetare. Una din armele strategice şi de necontestat, folosită de toţi cei care colaborează în tratamentul pacienţilor oncologici, este terapia cu glucocorticoizi.

Metilprednisolonul

- Timp de înjumătăţire mediu – ideal pentru terapii alternante
- Efect neuroprotector
- Penetrabilitate mai mare la nivelul barierei hemato-encefalice decât dexametazona şi hemisuccinatul de hidrocortizon
- Penetrabilitate mai mare la nivel pulmonar decât prednisolonul
- Mai puţine efecte adverse (hipertensiune, acnee, sdr. Cushing, miopatii) decât prednison, dexametazonă

Metilprednisolonul, preparat glucocorticoid folosit în Institutul Oncologic Bucureşti în tratamentul pacienţilor oncologici, se remarcă drept un produs cu timp de înjumătăţire scurt, ideal ca tratament adjuvant al pacientului oncologic.

Acţiune citolitică:

- Leagă receptorul citoplasmatic, realizând un complex receptor-steroid, prin intermediul căruia intră în nucleu stimulând transcripţia ARNm şi modificând astfel sinteza proteică a enzimelor
- Posibil inducerea apoptozei şi inhibarea proliferării celulare
- Mediază inactivarea unor gene esenţiale – inclusiv IL2
- Acţiune imunosupresivă prin efectul antiproliferator asupra limfocitelor
- Rol în mobilizarea neutrofilelor din măduvă

Din punctul de vedere al oncologului, cea mai remarcabilă acţiune a metilprednisolonului este acţiunea citolitică.

Scanned with OKEN Scanner

Localizări ale cancerului în care se folosesc frecvent corticosteroizi

- Hematologie: LLC, MM, limfoame Hodgkin şi non Hodgkin
- Tumori solide
- Metastazele osoase
- Fenomene compresive secundare bolii neoplazice
- Hipertensiunea intracraniană
- Hipercalcemia

Datorită acţiunilor deja expuse, glucocorticosteroizii se folosesc frecvent în tratamentul oncologic în diferite localizări ale cancerului.

Regimuri în limfoame şi mielom

- Hodgkin: MOPP, ABVD, ABV
- Limfoame maligne: CHOP, PROMACE, MACOP, CEOP
- Mielom multiplu: MP, VAD, VAMP

În hematologie, metilprednisolonul se foloseşte ca parte integrantă a principalelor scheme de tratament al limfoamelor maligne sau al mielomului multiplu.

Tumori solide – cancer de sân

- Regim CMFP
- Tratament cu taxani: previne reacţiile de hipersensibilizare
  Metilprednisolon 32 mg cu 12 şi 6 ore înainte

În tratamentul *tumorilor solide,* metilprednisolonul este integrat în schemele de chimioterapie (de ex. în cancerul mamar în regimul CMFP sau în schemele cu taxani pentru a preveni reacţiile de hipersensibilizare, în doze de 32 mg cu 12 şi 6 ore înainte de tratament şi în a 2-a şi a 3-a zi de la tratament).

Tratamentul metastazelor osoase

Metilprednisolon-analgezic

- Prin inhibarea sintezei de prostaglandine, scăderea edemului şi hiperemiei peritumorale
- Potenţează acţiunea altor AINS, neuroleptice, antidepresive şi antiepileptice
- Administrat alături de RT şi/sau PCT şi, inhibitori de osteoclaste
  Metilprednisolon: 125-250 mg/zi, câteva zile cu reducere până la doza minimă eficientă

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu glucocorticosteroizi şi în speţă cu metilprednisolon în *metastazele osoase* este eficient datorită efectului analgezic.

Tratamentul metastazelor osoase

În I.O.B. în anul 2000: 800 pacienţi cu metastaze osoase trataţi
– secţia Oncologie Medicală I: 220 pacienţi trataţi cu RT + Metilprednisolon + bisfosfonaţi +/- PCT
RC - 30%
RP - 45%
Boală stabilizată - 20%
Boală progresivă - 5%

În Institutul Oncologic „Al. Trestioreanu" Bucureşti, în anul 2000 au fost trataţi 800 de pacienţi cu metastaze osoase. În secţia Oncologie Medicală I au fost trataţi 220 pacienţi cu metastaze osoase, cu următoarea distribuţie: 75% metastaze datorate cancerului mamar, 15% datorate cancerului pulmonar şi 10% datorate altor cancere. Tratamentul acestor pacienţi a constat în radioterapie, metilprednisolon, bifosfonaţi, plus/minus chimioterapie. Rezultatele obţinute au fost:

- remisiune completă 30%
- remisiune parţială 45%
- boală stabilizată 20%
- boală progresivă 5%.

Fenomene compresive

- Infiltrate tumorale
- Compresii mediastinale
- Compresii medulare

Metilprednisolon 125-250 mg/zi până la îmbunătăţirea stării generale, apoi oral în doză minimă eficientă

În compresii medulare – urgenţă:
1 g/zi în perfuzie de 2 ori/zi – câteva zile

În tratamentul fenomenelor compresive produse fie de infiltratele tumorale, fie de compresiile medulare sau mediastinale, considerate urgenţe în oncologie, dozele de metilprednisolon în tratamentul de urgenţă sunt de până la 1 g/zi în perfuzie de 2 ori/zi timp de câteva zile, până la amendarea fenomenelor de compresiune, după care se reduce doza până la 125-250 mg/zi, şi se menţine până la îmbunătăţirea stării generale, după care tratamentul se va administra oral în doza minimă eficientă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul hipertensiunii intracraniene din tumori cerebrale secundare

Metilprednisolon – mecanism de acţiune implicat:
- antiinflamator, antiedematos şi antiemetic
- citostatic în limfoame
- antitumoral în glioblastoame, tratament de urgenţă – în sol. hiperosmolare 250 mg/zi până la 1000 mg/zi, tratament asociat RT+/- PCT

Tratamentul hipertensiunii intracraniene din tumorile cerebrale primare sau tumorile cerebrale secundare (metastaze cerebrale) reprezintă o altă aplicaţie în care metilprednisolonul are indicaţie majoră datorită mecanismelor sale de acţiune:

- antiinflamator, antiedematos şi antiemetic
- citostatic în limfoame
- antitumoral în glioblastoame.

Tratamentul de urgenţă la aceşti pacienţi constă în administrarea de soluţii hiperosmolare cu metilprednisolon în doze de 250-1000 mg/zi la care se adaugă tratamentul specific, respectiv radioterapic plus/minus policitostatic.

I.O.B./anul 2000 – 395 pacienţi M1BRA trataţi RT
Secţia Oncologie Medicală I – 35 pacienţi M1BRA

Repartiţia pe localizări:

• Cancer bronhopulmonar	(21)	56,7%
• Cancer mamar	(4)	10,8%
• Cancer ORL	(3)	8,1%
• Cancer colo-rectal	(2)	5,4%
• Limfoame	(2)	5,4%
• Cancer testicular	(2)	5,4%
• Tumori neprecizate	(2)	5,4%
• Cancer col uterin	(1)	2,7%

RC în 40% din cazuri
Metilprednison 250-1000 mg/perfuzie în sol hiperosmolare +/- diuretic + RT la 90% din cazuri.
Asocierea cu RT în cancerul bronhopulmonar nu a influenţat supravieţuirea.

În Institutul Oncologic „Al. Trestioreanu" Bucureşti, în anul 2000 au fost trataţi 500 pacienţi cu tumori cerebrale primare şi 395 cu metastaze cerebrale. În ceea ce priveşte pacienţii cu determinări secundare cerebrale, 35 respectiv 8,8% au fost trataţi în secţia Oncologie Medicală I. Repartiţia acestora în funcţie de localizarea primară este prezentată în figura de mai sus.

Tratamentul a constat în administrarea de metilprednisolon 250-1000 mg/perfuzie în soluţii hiperosmolare, plus/minus diuretic şi tratament radiologic în 90% din cazuri. De menţionat că remisiuni complete imediate s-au observat la toţi bolnavii, însă remisiunile de durată nu au fost semnificative, mai ales în cazurile cu cancere bronhopulmonare, când nu au influenţat semnificativ nici calitatea vieţii acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul hipertensiunii intracraniene din tumori cerebrale primare

I.O.B./anul 2000 – 500 pacienţi cu tumori cerebrale primare

Secţia Oncologie Medicală I: 21 pacienţi trataţi, din care
- 16 glioblastoame
- 5 astrocitoame

Tratament: temozolomid 150-200 mg/2x5 zile la 28 de zile
metilprednisolon 250 mg/zi 5 zile

Dintre pacienţii cu tumori cerebrale primare 21 au fost trataţi în secţia Oncologie Medicală I, respectv 5%. Din punct de vedere al tipului histopatologic, repartizarea acestora a fost: 16 cu diagnosticul de glioblastom şi 5 cu diagnosticul de astrocitom. Pacienţii au fost trataţi radiologic şi medical cu temozolomid (Temodal) 200 mg/m^2/zi timp de 5 zile şi metilprednisolon 250 mg/zi, timp de 5 zile. Tratamentul a constat în şase serii repetate la un interval de 28 zile. Rezultatul acestui studiu a arătat că pacienţii trataţi cu această combinaţie terapeutică au avut o calitate bună a vieţii, dar nu se poate aprecia supravieţuirea datorită intervalului redus de urmărire.

Tratamentul hipercalcemiei din metastazele osoase

Metilprednisolon acţionează în hipercalcemia moderată prin:
- acţiune antivitamina D
- reducerea resorbţiei tubulare de fosfaţi
- inhibarea prostaglandinelor şi a factorului activator al osteoclastelor
- acţiune antitumorală

I.O.B. secţia oncologie I – 108 cazuri tratate cu bisfosfonaţi ± Solu-Medrol 80 mg/zi

Hipercalcemia din metastazele osoase, întâlnită la peste 10-20% din pacienţii cu cancer şi determinări secundare osoase, reprezintă un semn de prognostic defavorabil, legat de o supravieţuire la un an de 30%. Principala cauză la aceşti bolnavi este creşterea resorbţiei osoase. Tratamentul acesteia reprezintă o altă indicaţie de utilizare a metiprednisolonului în oncologie, datorită mecanismelor de acţiune prezentate în figura de mai sus.

Tratamentul hipercalcemiei, care de obicei este moderată în metastazele osoase, constă în asocierea administrării de bifosfonaţi cu metilprednisolon în doze de 80 mg/zi. În experienţa secţiei Oncologie Medicală I au fost trataţi 30 de pacienţi cu sindrom moderat de hipercalcemie datorat metastazelor osoase, iar combinaţia şi-a dovedit eficienţa.

Scanned with OKEN Scanner

Îmbunătăţirea calităţii vieţii în stările avansate de cancer

- **Metilprednisolon indicat datorită efectelor:**
  - antiinflamator – durere, decompresie
  - analgezic
  - anticaşectic – creşte apetitul
  - antiemetic
  - euforizant

Doza: 125 mg/zi (poate fi crescută până la 250 mg/zi)

Îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor oncologici reprezintă unul dintre cele mai importante standarde în oncologie, mai ales pentru bolnavii aflaţi în stadii terminale. Metilprednisolonul este indicat în tratamentul pacienţilor terminali, respectiv în tratamentul asteniei, anorexiei, caşexiei, stărilor subfebrile.

Doza de metilprednisolon indicată pentru tratamentul acestor pacienţi este de 125 mg/zi şi poate fi crescută până la 250 mg/zi.

Concluzii

- **Metilprednisolonul reprezintă o alternativă de corticoterapie valoroasă în forme avansate de cancer, fiind:**
  - **deosebit de util în tratamentul tumorilor cerebrale primare şi secundare**
  - **eficient în tratamentul sindromului de compresiune mediastinală**
  - **eficient în tratamentul adjuvant al durerii**
  - **îmbunătăţeşte calitatea vieţii în stările terminale ale bolii**

Scanned with OKEN Scanner

Dacă rolul oncologiei medicale este de a trata tumorile maligne, pentru mulţi clinicieni o mare parte a timpului în practica medicală este dedicată controlării efectelor secundare ale tratamentelor citotoxice.

Scanned with OKEN Scanner

Controlarea toxicităţii digestive

- Greţurile şi vărsăturile pot produce:
  - tulburări metabolice
  - deteriorarea statusului nutriţional
  - renunţarea la un tratament eficient
- Toxicitatea digestivă rămâne unul dintre cele mai neplăcute efecte secundare ale tratamentelor oncologice

Unul din domeniile în care corticoterapia are o utilizare largă este controlul toxicităţii digestive.

Greţurile şi vărsăturile pot produce depleţie nutriţională prin anorexie, cu consecinţa instalării tulburărilor metabolice. Impactul fiziologic şi psihologic asupra pacientului poate fi atât de mare încât să ducă la renunţarea la un tratament eficient la acei bolnavi la care greţurile nu sunt controlate. De aceea, toxicitatea digestivă rămâne unul dintre cele mai neplăcute efecte secundare ale tratamentelor oncologice.

Tratamentul antiemetic

1) Rolul corticoterapiei

- Istoricul utilizării:
  - Lee, BJ: *Methylprednisolone as an antiemetic, N Engl J Med* 1981; 304:486
  - anii '80: trialuri ce demonstrează eficacitatea corticoizilor în asociere cu metoclopramid
  - anii '87-90: asocierea „modernă" cu 5-HT3

Introducerea corticoterapiei ca tratament antiemetic datează de la începutul anilor '80, prin utilizarea metilprednisolonului ca antiemetic. Prima lucrare ce prezintă utilizarea clinică a corticoizilor în tratamentul emezei a fost publicată în 1981 în *New England Journal of Medicine.*

Anii '80 au adus rezultate mai bune prin asocierea corticoterapiei cu metoclopramid. Sfârşitul deceniului VIII este dominat de apariţia antiemeticelor moderne de tip antagonist al receptorilor 5-HT3, care constituie şi astăzi tratamentul de elecţie al emezei, în asociere cu corticoterapia.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul antiemetic

2) Mecanismul corticoterapiei

Insuficient cunoscut

1. modificarea activităţii prostaglandinelor la nivelul creierului
2. reducerea edemului cerebral moderat generat de modificarea BHE de către unele citostatice
3. împiedică eliberarea serotoninei la nivelul tractului gastrointestinal

Mecanismul prin care corticoizii îşi exercită efectul antiemetic este insuficient cunoscut. Se presupune că, corticoterapia modifică activitatea prostaglandinelor la nivelul creierului, ducând la reducerea edemului cerebral moderat, generat de creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice de către unele citostatice. O altă explicaţie propusă este că glucocorticoizii împiedică eliberarea serotoninei la nivelul tractului gastrointestinal.

Tratamentul antiemetic

3) Utilizarea corticoterapiei

Risc emetogen	Emeza acută	Emeza tardivă	E. radio-indusă
Ridicat	Anti $5HT_3$ Corticoid	Corticoid Met/$5HT_3$	Corticoid Met/$5HT_3$
Moderat	Corticoid Metoclop.	Corticoid Metoclop.	Anti-$5HT_3$
Scăzut	–	–	–

Această schemă încearcă să reprezinte indicaţiile tratamentului antiemetic, aşa cum este utilizat în Institutul nostru, în funcţie de gradul de emeză, în concordanţă cu recomandările internaţionale. Este de remarcat faptul că pentru tratamentele citostatice sau radioterapice cu risc emetogen ridicat, corticoidul este esenţial în toate cele trei tipuri de emeză. De asemenea, în controlul emezei cauzată de tratamente cu risc emetogen moderat, corticoterapia este indispensabilă, atât în controlul emezei acute cât şi al celei tardive.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul antiemetic

3') Utilizarea corticoterapiei

- Mod de administrare:
  - oral
  - intramuscular
  - intravenos
- Doze:
  - dexametazona: 8-40 mg (16-20 mg)
  - metilprednisolon: 250-2000 mg (500 mg)

În tratamentul antiemetic se pot utiliza toate cele trei moduri de administrare ale corticoidului. De obicei, administrarea profilactică înainte de un tratament citostatic perfuzabil se face intravenos. Dozele următoare, dacă sunt necesare, se pot administra fie intramuscular, fie oral.

Tratamentul antiemetic

4) Controlul emezei

Risc emetogen	Emeza acută	Emeza tardivă	E. radio-indusă
Ridicat	70%	50%	n.a.
Moderat	80%	40%.	n.a.
Scăzut	-	-	-

Actualmente, pacienţii trataţi cu regimuri citostatice cu risc emetogen ridicat primesc profilactic unul din antagoniştii 5-HT_3 asociat cu corticoterapia, obţinându-se un control al emezei acute în 70% din cazuri şi al emezei tardive în 50% din acestea. Procente similare de succes se obţin şi în profilaxia emezei pentru tratamentele cu risc emetogen moderat. Aceste rezultate bune au permis creşterea complianţei pacienţilor la tratamentele standard, precum şi administrarea chimioterapiei în doze mari pentru tumorile chimiosensibile.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare ale corticoterapiei

- imunosupresie
- miastenia musculaturii proximale
- cataracta
- hiperglicemie/diabet
- supresie adrenală/hipocortizolism
- creştere ponderală
- anxietate, insomnie, labilitate psihică

Sunt binecunoscute efectele secundare ale corticoterapiei, care se manifestă în special după un tratament prelungit. În cazul utilizării corticoterapiei ca antiemetic, durata scurtă a tratamentului face ca el să fie, practic, lipsit de efecte secundare.

Utilizarea corticoizilor în tratamentul hipercalcemiei

- glucocorticoizii cresc excreţia urinară a Ca şi diminuă absorbţia lui intestinală
- scad secreţia limfokinelor
- răspunsul e tardiv (2-3 săptămâni)
- eficacitate mai ales în tumorile steroid-responsive (limfom, mielom)
- complicaţiile utilizării pe termen lung limitează această indicaţie

Una din utilizările mai vechi ale corticoterapiei este tratamentul hipercalcemiei, complicaţie relativ frecventă a bolii canceroase. Glucocorticoizii cresc excreţia urinară de Ca şi diminuă absorbţia lui intestinală. Instalarea răspunsului este însă târzie, după 2-3 săptămâni, de aceea efectele secundare ale administrării pe termen lung limitează această utilizare chiar şi la pacienţii responsivi. Existenţa bisfosfonaţilor, cu eficacitate mult mai mare în tratamentul hipercalcemiei, a făcut ca această indicaţie să aibă doar o importanţă istorică.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea corticoizilor în tratamentul adjuvant al durerii

- Efecte indirecte:
  - antiinflamator
  - senzaţie de „bine"
  - reducerea edemului
  - antiemetic
  - stimularea apetitului
- Util şi în tratamentul crizei dureroase

Corticoizii nu posedă calităţi antialgice în mod direct, dar pot ajuta la diminuarea edemului inflamator, incriminat ca factor în determinismul durerii. Prin rolul antiemetic, pot creşte toleranţa pacientului la tratamentul antialgic propriu-zis.

Corticoizii pot fi utilizaţi şi în tratamentul crizei dureroase, cu o eficacitate satisfăcătoare.

Utilizarea corticosteroizilor în tratamentul asteniei

- Ameliorare simptomatică prin:
  - stimularea apetitului (anorexie, caşexie)
  - diminuarea letargiei, „stării de rău"
  - ameliorarea dispneei
- Tratament prelungit doar în formele avansate
  - efectele sunt transiente
  - întreruperea tratamentului poate determina insuficienţă adrenală

Unul din domeniile în care corticoterapia îşi dovedeşte eficacitatea este tratamentul asteniei, complicaţie a bolii, dar şi a tratamentelor oncologice. Corticoterapia stimulează apetitul în cazurile de anorexie, diminuă letargia şi „starea de rău", ameliorează dispneea şi confortul pacientului. Efectul tratamentului este însă tranzitor, tratamentul prelungit fiind indicat doar în formele avansate de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul simptomelor neurologice

- EDEM peritumoral determinat de
  - tumori primitive/metastatice
  - localizare cerebrală/medulară
- ameliorare simptomatică în aşteptarea radioterapiei sau chirurgiei
- stimulează reabsorbţia edemului şi scad formarea lui
- doze: 16 mg/zi – 100 mg/zi (pulse therapy)

Una din indicaţiile importante ale corticoterapiei o reprezintă simptomele neurologice determinate de compresiunea tumorală. Acestea sunt determinate în principal de edemul peritumoral. Corticoterapia este foarte eficace, asigurând ameliorarea simptomatică în aşteptarea radioterapiei sau chirurgiei. Corticoterapia nu realizează decât o ameliorare simptomatică, singură neavând rol curativ. Este de menţionat tratamentul cu dexametazonă în doză mare (100 mg) în puls-terapie, în caz de compresie medulară, fiind utilizat de unii autori dacă pacientul nu a răspuns după 2 zile de tratament cu doză uzuală de 16 mg.

Tratamentul simptomatic al obstrucţiilor/efect de masă

- DISPNEE (limfangită carcinomatoasă)
  - cauzată de edemul peritumoral
  - prednison 60-100 mg – redus la minim eficace
  - asociat tratamentului citotoxic
- Sdr. de compresiune a venei cave superioare
- Metastaze hepatice
- Mase mediastinale/pelviene/retroperitoneale
- Limfedem masiv

Asociat tratamentului antiedematos este şi tratamentul de reducere a obstrucţiilor şi al efectului de masă, cel mai important fiind tratamentul dispneei produse prin limfangita carcinomatoasă. Se utilizează de obicei terapia orală, prednison 60-100 mg/zi, redus apoi la doza minimă eficace, care adesea este de 10 mg/zi, doză ce poate fi administrată mult timp fără efecte secundare.

Sindromul de compresiune de venă cavă superioară poate fi ameliorat simptomatic prin acelaşi mecanism. Corticoterapia este eficace şi în combaterea durerilor produse de metastazele hepatice voluminoase, cu destinderea capsulei hepatice, de masele mediastinale, pelviene sau retroperitoneale, precum şi de limfedemul masiv.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul ocluziei intestinale de cauză neoplazică

- *Cochrane Database Systematic Review* 2000 pentru cancerul ovarian sau GI
- Concluzii:
  - rezultatele sugerează că corticoterapia poate determina rezolvarea ocluziei
  - foarte puţine efecte secundare
  - nu influenţează supravieţuirea

O revizuire recentă a datelor bazate pe evidenţă a *Cochrane Database Systematic Review* arată că tratamentul corticoid poate fi util în tratamentul subocluziei intestinale de cauză neoplazică (carcinomatoza peritoneală). Rezultatele sugerează că acest tratament are puţine efecte secundare, şi în unele cazuri poate determina rezolvarea completă a ocluziei, fără a mai fi necesară intervenţia chirurgicală la pacienţii cu o speranţă de viaţă redusă.

Tratamentul intraarterial hepatic

- 50% RR la pacienţii cu evoluţie sub PCT
- Toxicitatea limitantă este hepatică (scleroza biliară în 6-25% cazuri)
- Dexametazona asociată în HAI scade toxicitatea

Un domeniu care în ultimii ani a căpătat o deosebită importanţă este cel al tratamentului intraarterial al metastazelor hepatice cu punct de plecare cancer colo-rectal. Chimioterapia intraarterială hepatică oferă o rată de răspuns de aproximativ 50% la pacienţii trataţi anterior cu chimioterapie sistemică. Principalul efect secundar al acestui tratament îl reprezintă scleroza biliară, apărută ca urmare a concentraţiilor locale crescute de citostatice. Această reacţie toxică este diminuată dacă la tratamentul intraarterial hepatic cu fluoxuridină se asociază corticoterapia.

CONCLUZII

- Corticoizii sunt o componentă de bază a tratamentului emezei
- Corticoterapia asigură controlul simptomelor în numeroase complicaţii ale bolii neoplazice
- Tratamentul de scurtă durată este lipsit de efecte secundare

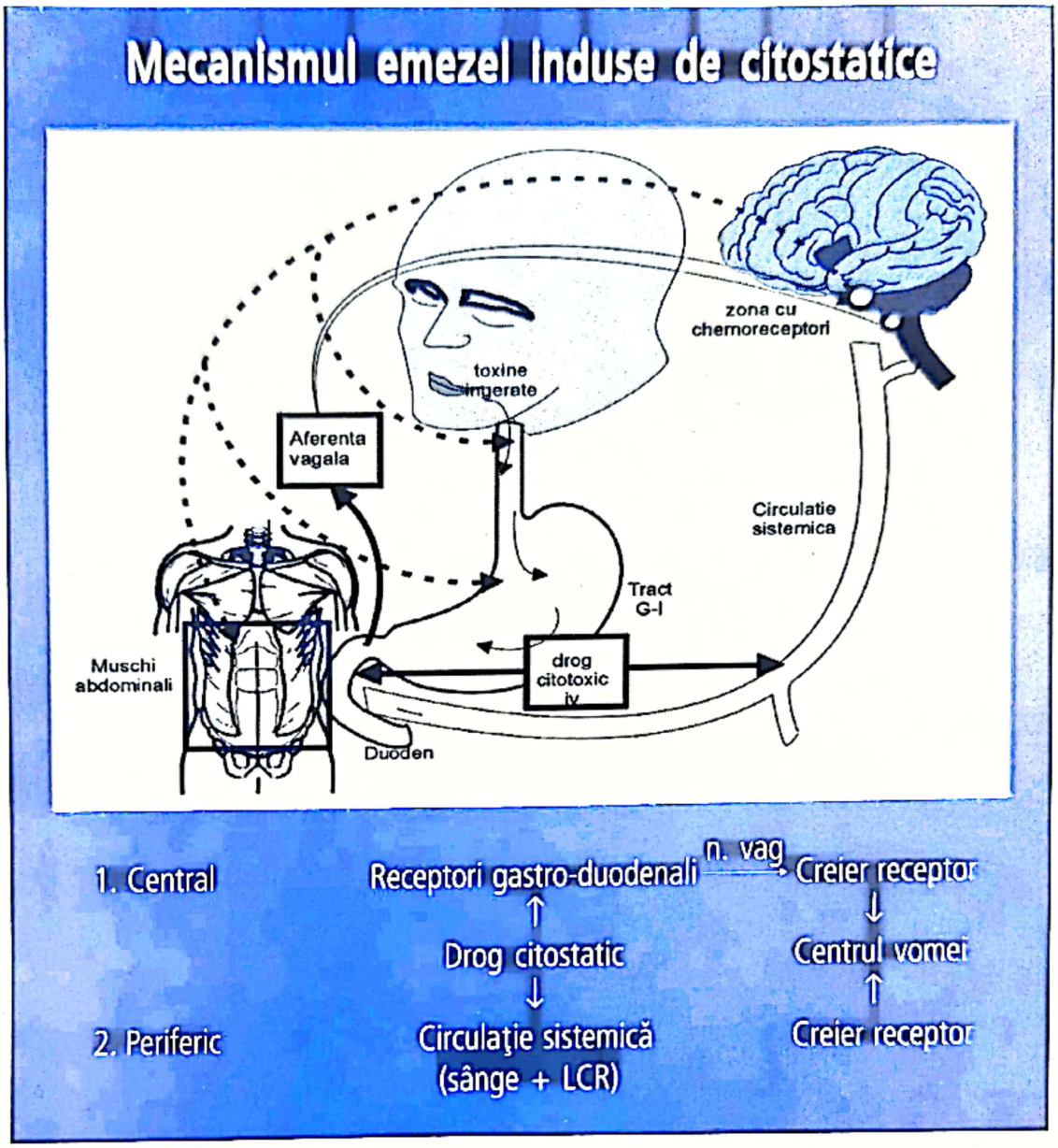
În concluzie, corticoizii sunt o componentă esenţială în tratamentul emezei, asigură controlul simptomelor în numeroase complicaţii ale tratamentului bolii canceroase, iar tratamentul de scurtă durată este lipsit de efecte secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul corticoterapiei ca medicaţie antiemetică – experienţa clinicii –

Prof. Dr. Nicolae Guţulescu, Dr. Mădălina Drăgănescu
Institutul Oncologic „Prof. Al. Trestioreanu", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner



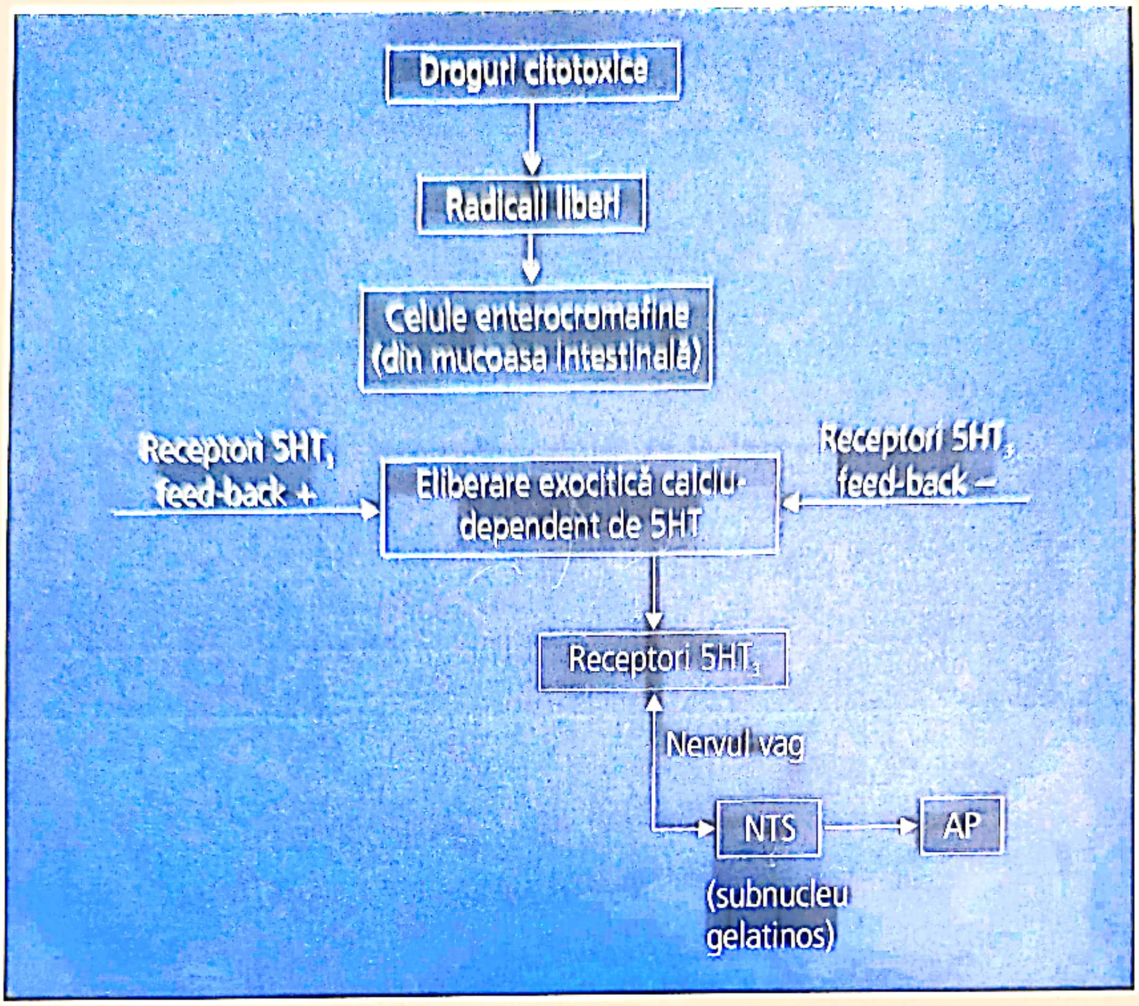
Emeza indusă de citostatice poate fi:

a) acută – în primele 24 ore după administrarea chimioterapiei
b) tardivă – începe la 24 de ore sau mai mult după administrarea chimioterapiei, este mai puţin intensă, dar de durată mai lungă
c) anticipativă – apare înainte de ciclul următor de chimioterapie
d) emeza „breakthrough" – apare în ziua administrării chimioterapiei, în ciuda administrării unui regim antiemetic potrivit
e) refractară – nu este stăpânită cu nici un regim antiemetic cunoscut.

Studiile efectuate până acum au arătat că există doi centri nervoşi cheie în controlul emezei:

1. centrul vomei din substanţa reticulată medulară
2. CTZ din peretele anterior al ventriculului IV (aria posttrema), expus la toxinele din sânge şi LCR. Acestea acţionează numai prin activarea secundară a centrului vomei. Centrul vomei poate fi stimulat şi de: stimuli din nazo-faringe şi tractul gastrointestinal (prin nervii vagi şi nervii splanhnici), stimuli de la sistemul vestibular (ex. „răul de mişcare") şi stimuli de la cortex (greaţa anticipativă).

Scanned with OKEN Scanner



Receptorii serotoninergici 5 HT_3 par a fi cei mai importanţi mediatori ai reflexului de vomă. Astfel de receptori există atât în tractul gastrointestinal, în conexiune cu aferenţele vagale şi splanhnice, cât şi în SNC.

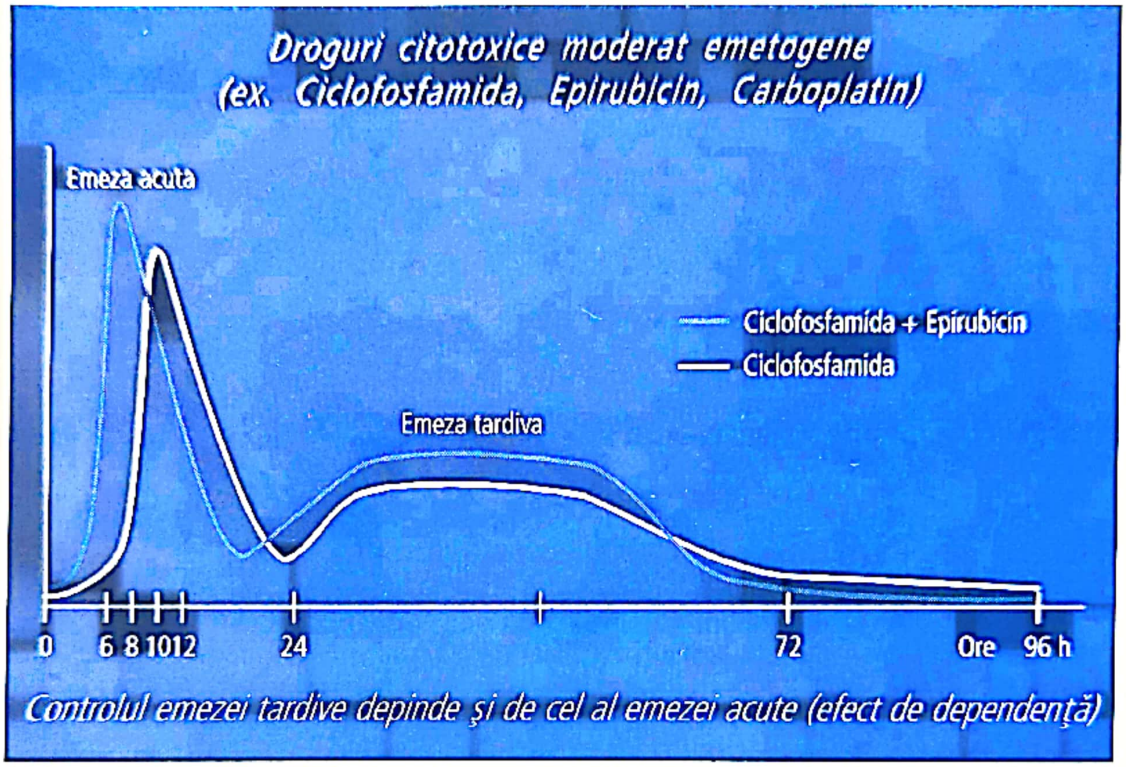
- Emeza acută (primele 24 ore după CHT):
  - receptori $5HT_3$– n. vag – NTS – AP
  - ± alte căi de transmisie / ± alţi receptori
  - stimuli psihici
  - obstrucţie intestinală tumorală
  - hipertensiune intracraniană
  - hipercalcemie
  - insuficienţă renală
  - iritaţie gastrică
  - durere
  - droguri asociate: opioizi, antiinflamatoare nesteroidiene
- Emeza tardivă (până la 120 ore după CHT):
  - tulburări de motilitate gastro-intestinală

Scanned with OKEN Scanner

Emeza acută după chimioterapie este forma cea mai frecventă, dar şi cea mai severă. Debutul este la 1-2 ore după chimioterapie, în general (excepţii: după ciclofosfamidă în doză mare sau după carboplatin poate apărea la 6-8, uneori chiar la 18 ore).

Ea poate fi amplificată de o serie de alţi factori decât chimioterapia.

În emeza tardivă, care, după cum am menţionat, durează mai mult (uneori până la 5 zile de la administrarea chimioterapiei) adeseori sunt implicate şi tulburările de motilitate gastrointestinală.



Pe o scală de la 1 la 5 a citostaticelor în funcţie de potenţialul lor emetogen, ciclofosfamida în doze ≤750 mg/m^2 şi Epirubicin în doze ≤90 mg/m^2 sunt la nivelul 3 (30-60% din pacienţi prezintă emeză după tratament), iar 5-Fluorouracil la nivelul 2 (10-30% din pacienţi prezintă emeză după tratament). Studiile efectuate au arătat că asocierea a două sau mai multe citostatice de un anumit nivel emetogen creşte nivelul emetogen cu 1. Astfel, asocierea FEC va avea un nivel emetogen 4 (produce emeză la 60-90% din pacienţi), emeza va apărea mai devreme decât pentru ciclofosfamidă în monochimioterapie, iar durata ei va fi, în platou, mai lungă (~ 72 de ore de emeză tardivă).

Pentru FEC administrat în ambulator, consecinţa este că emeza va fi mai intensă când pacientul este acasă, în seara administrării şi că va dura, probabil, câteva zile după administrare. Dacă unul dintre scopurile chimioterapiei administrate în ambulator este întreruperea pe durată cât mai scurtă a programului său normal de viaţă, este evident că acest scop nu poate fi atins fără a se asigura un control bun al emezei tardive.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteze asupra acţiunii antiemetogene a corticosteroizilor

- Inhibă sinteza de prostaglandine care ar fi implicate în emeza datorată chimioterapiei
- Scad permeabilitatea barierei hemato-encefalice, deci diminuă pătrunderea agenţilor emetogeni în centrii nervoşi
- Inhibă eliberarea serotoninei în intestin sau interferă cu activarea receptorilor serotoninergici în tractul gastro-intestinal

I.O.B. Secţia Oncologie medicală I:
104 paciente cu neoplasm mamar operat tratate adjuvant cu FEC 6 cicluri

- F – 500 mg/m²
- E – 50 mg/m²
- C – 500 mg/m²

la 21 zile

Regimuri antiemetice folosite

Medicamente folosite	Nr. bolnavi	Doza
A. Ondansetron	44	8 mg i.v. + 2 x 8 mg p.o.
B. Medrol	20	16 mg x 3 p.o.
C. Ondansetron + Medrol	40	8 mg i.v. + 8 mg p.o. 16 mg x 3 p.o.

Controlul emezei acute (răspuns)

Ciclul	1	2	3	4	5	6
A	100	100	100	90,9 (40)	93 (41)	86 (38)
B	90 (18)	90	85 (17)	75 (15)	80 (16)	75 (15)
C	100	100	100	100	95 (38)	95 (38)

Scanned with OKEN Scanner

Pacientele au fost urmărite pe parcursul celor 6 cicluri. Efectul antiemetic diminuă pe măsura avansării chimioterapiei, ceea ce este explicabil; s-au făcut studii în cazul drogurilor înalt emetogene, cum ar fi cisplatinul, constatându-se o creştere a nivelelor urinare de acid 5 hidroxi-indolacetic, un metabolit al serotoninei. Aceasta înseamnă că, la aceleaşi doze de citostatic, pe măsura avansării în chimioterapie se eliberează mai multă serotonină, deci reacţia emetogenă este mai intensă, şi atunci sigur că antiemeticele în aceleaşi doze nu vor controla în egală măsură emeza.

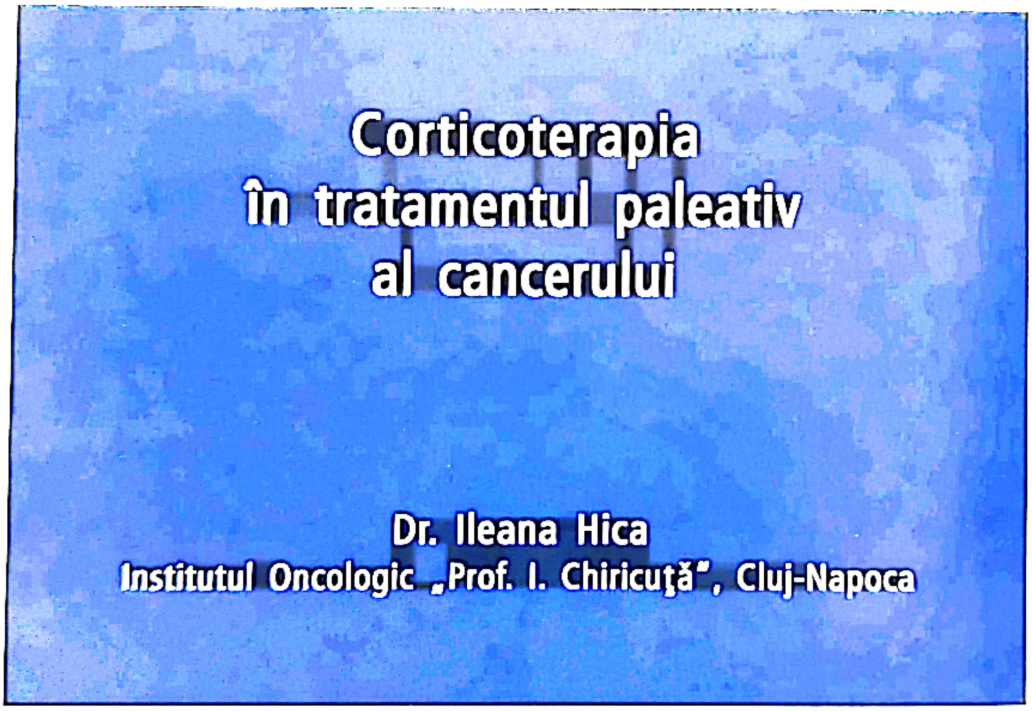
De-a lungul celor 6 cicluri, se poate observa că cel mai bun control al emezei acute a fost obţinut cu asocierea ondansetronului şi medrolului, mai bun decât ondansetron şi medrol în monoterapii, cu diferenţe statistic semnificative, mai ales în ultimele cicluri de chimioterapie.

Controlul emezei tardive

Ciclul	1	2	3	4	5	6
A	81.8 (36)	79.5 (35)	81.8 (36)	72.7 (32)	72.7 (32)	68 (30)
B	85 (17)	85	85	75 (15)	75	75
C	100	100	100	100	95 (38)	95

Pentru emeza tardivă rezultatele au fost interesante. Medrol a avut un efect de control al emezei (răspuns major, nu unul complet) mai bun decât ondansetron. Sigur că şi în acest caz cel mai bun control s-a obţinut tot cu asocierea ondansetron-medrol, asociere care a permis un control mai bun al emezei tardive de-a lungul tuturor celor 6 cicluri de tratament.

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

1. GENERALITĂŢI

În tratamentul bolnavilor terminali cu cancer teama de a administra cortizonice este mult mai redusă, în principal datorită duratei scurte de viaţă prognozată acestor bolnavi, ceea ce nu permite apariţia efectelor secundare. Mai mult, o parte dintre efectele farmacologice ale corticoizilor, considerate în practica medicală curativă ca fiind adverse, sunt favorabile în cazul bolnavilor neoplazici terminali: creşterea greutăţii corporale, efectele psihice, efectul antipiretic.

2. CARACTERIZAREA BOLNAVULUI TERMINAL CU CANCER

Bolnavii neoplazici terminali, indiferent de localizarea tumorii primare şi de tratamentele antineoplazice urmate, au o serie de caracterisitici comune: sunt bolnavi anorexici, adeseori slabi, prezentând durere, greaţă, anxietate, depresie. Acestor semne şi simptome generale li se adaugă, în funcţie de specificul bolii, anumite semne şi simptome specifice: dispneea, tusea, tulburările de tranzit digestiv, alterarea funcţiei de excreţie şi multe altele. Deşi durerea reprezintă simptomul central, s-a dovedit că aceasta nu este cel mai dificil de tratat. Dezvoltarea cunoştinţelor în domeniul tratamentului antialgic, atât în ceea ce priveşte mecanismul de producere şi modulare, cât şi în domeniul farmacologiei, a determinat o îmbunătăţire radicală a metodelor de control al durerii. Nu acelaşi fenomen s-a petrecut în tratamentul cu succes al celorlalte simptome. Marea achiziţie în domeniul tratamentului paleativ este recunoaşterea continuării tratamentului pe toată durata vieţii bolnavilor şi acceptarea conceptului de îngrijire holistică adresată bolnavilor aflaţi deasupra resurselor terapeutice curative şi a familiilor acestora.

3. ACŢIUNEA CORTICOIZILOR

Corticoterapia face parte din grupa medicamentelor co-analgetice, potenţând analgezia, dar reprezintă adeseori singura modalitate a tratamentului altor simptome. Acţiunea farmacologică a cortizonicelor şi simptomul cărora li se adresează este prezentată în tabelul următor.

4. INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI

Indicaţiile corticoterapiei la bolnavii cu cancere în fază avansată sunt multiple, aşa cum se poate deduce din efectele farmacologice enunţate anterior. Acţiunea antiedematoasă este cea mai favorabilă şi cea mai utilizată pentru tratamentul medicamentos paleativ. Datorită acesteia este posibilă reducerea edemului peritumoral şi în acest fel diminuarea acţiunii directe a tumorii neoplazice asupra ţesuturilor şi a organelor din vecinătate. Uneori, edemul peritumoral este consecinţa radioterapiei, fiind clinic semnificativ în cazul iradierii structurilor nervoase centrale.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiune farmacologică	Simptom sau semn clinic
Creşterea apetitului	Anorexie
Efect antiedematos	Edem cerebral
	Distensia capsulei Glisson- durere
	Ocluzie intestinală prin compresiune extrinsecă
	Sindrom de venă cavă, superioară sau inferioară
	Tratamentul durerii neuropatice prin compresiune pe structuri nervoase
Acţiune antiprostaglandinică	Potenţează analgezia produsă de antialgice
Efect euforizant	Depresie
Retenţie hidro-salină	Hipotensiune
Diminuarea acumulării neutrofilelor la locul inflamaţiei	Edeme cutanate infecţioase

Doza medicaţiei corticoide variază în funcţie de cauza care indică acest tratament, variind în limite largi. În stabilirea dozei zilnice se ţine seama de echivalenţa dozelor pentru efectul antiinflamator al diferitelor preparate şi de durata de acţiune biologică.

Legea „de aur" a corticoterapiei este aceea a administrării dozei minime la care efectul farmacologic dorit este prezent. În acest sens, după o perioadă variabilă, doza iniţială se reduce treptat, monitorizând permanent atât efectul scontat, cât şi apariţia unor fenomene de sevraj. Prin folosirea administrării alternante se ajunge, de cele mai multe ori, la o doză de ¼ din doza iniţială, pe perioada de menţinere a tratamentului cronic. Atitudinea în ceea ce priveşte doza şi durata perioadei de încărcare este însă eclectică, depinzând atât de complianţa bolnavului la tratament cât şi de asocierea altor metode de tratament paleativ specific antineoplazic. Exemple de situaţii în care este indicată corticoterapia şi dozele iniţiale sunt prezentate în tabelul următor.

5. CONTRAINDICAŢII

Contraindicaţiile corticoterapiei în medicina paleativă sunt relative. În cazul asocierii neoplaziei cu afecţiuni care constituie subiect de îngrijorare pentru indicaţiile corticoterapiei, trebuie evaluat cu atenţie beneficiul expectat în comparaţie cu reacţia adversă probabilă. Principalele contraindicaţii relative ale corticoterapiei în medicina paleativă sunt: diabetul zaharat, mai ales cel insulinodependent, şi asocierea neoplaziei cu un ulcer peptic sau gastrită active. În aceste cazuri se monitorizează bolnavii şi se încearcă prevenirea accidentelor prin administrare profilactică de medicamente: creşterea dozelor de insulină şi tratament antisecretor gastric. Celelalte contraindicaţii generale ale corticoterapiei sunt mai puţin importante în acest tip de tratament: osteoporoza, favorizarea infecţiei tuberculoase sau a altor infecţii cronice, hipertensiunea şi cardiopatia decompensată. Această ultimă afecţiune este mai puţin simptomatică în cazul bolnavilor cu neoplazii avansate, deoarece boala îi obligă la un repaus aproape absolut, ceea ce facilitează munca inimii. Rareori această categorie de bolnavi prezintă semne de insuficienţă cardiacă; şi mai rar decedează ca urmare a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile corticoterapiei paleative şi doza iniţială

Simptomul sau semnul clinic	Doza
Durere neuropatică prin compresiune pe nervi	16-24 mg (100 mg) Dexametazonă /zi
Anorexie	Nu este simptom unic
Disfagie prin obstrucţie extrinsecă	24 mg Dexametazonă/zi
Ocluzia intestinală	8-24 mg/zi (beneficiu incert)
Greaţă (din sindromul de hipertensiune intracraniană şi hepatomegalie tumorală)	Dexametazonă 4-8 mg/zi
Diareea din sindromul carcinoid	Dexametazonă 16 mg i.v.
Dispnee - de cauză localizată (obstrucţie)	Dexametazonă 24 mg i.v., apoi 16 mg p.o
- vasculită pulmonară	Dexametazonă 16 mg i.v.
- tumori bronşice obstructive	Dexametazonă 16 mg i.v
- alveolită toxică (medicamentoasă)	Corticoizi cu acţiune rapidă
Sindrom de venă cavă superioară	Dexametazonă 24 mg i.v.
Astenie şi adinamie - insuficienţă CSR (meta)	HHC 100 mg, apoi întreţinere
- sindroame paraneoplazice	Dexametazonă 2-4 mg/zi
- infecţii cronice, neresponsive la antibiotice	Dexametazonă 2-4 mg/zi
Sindromul de hipertensiune intracraniană (metastatică)	Dexametazonă 24 (100) mg/zi
Compresiune medulară	Dexametazonă 24 (100) mg/zi
Ulceraţii maligne cu inflamaţie	Corticoizi local (Dermovate)

6. SELECTAREA MEDICAŢIEI

În tratamentul paleativ sunt preferate preparatele cortizonice cu acţiune de lungă durată şi cu efecte mineralocorticoide minime. Aceste două deziderate sunt întrunite atât de dexametazonă cât şi de betametazonă. Cu acest tip de medicamente, după o perioadă de încărcare, administrarea se poate face prin metoda alternantă, ceea ce păstrează avantajul efectului terapeutic fără a necesita administrare zilnică. Reducerea frecvenţei administrărilor parenterale este conformă cu principiul terapeutic de a nu crea bolnavului un disconfort iatrogen disproporţionat faţă de efectul terapeutic. Pentru situaţiile acute (compresiune mediastinală, edem cerebral) se recomandă la început administrarea cortizonicelor cu acţiune rapidă, de tipul metilprednisolonului, şi mai rar a hemisuccinatului de hidrocortizon.

Scanned with OKEN Scanner

7. MODUL DE ADMINISTRARE

Cel mai adesea, tratamentul cortizonic paleativ este administrat pe cale generală. Administrarea parenterală (intravenoasă sau intramusculară) este preferabilă din mai multe motive: (1) din schema terapeutică farmacologică a bolnavului fac parte în medie 4 medicamente, majoritatea fiind administrate per oral. Numărul acestora este limitat de alimentaţia deficitară a majorităţii bolnavilor în fazele avansate de boală. Menţinerea unei linii venoase periferice este foarte comodă, mai ales în cazul bolnavilor care necesită şi alte tratamente parenterale sau al bolnavilor cu aport per oral foarte limitat. (2) În România nu dispunem de preparate per orale de tipul dexametazonei de 2 mg, ci de tablete de 0,5 mg, ceea ce presupune ingerarea unui număr mare de tablete, adeseori refuzată de bolnavi. (3) Pentru bolnavii cu metastaze cerebrale (şi sindrom de hipertensiune intracraniană) sau hepatice masive tratamentul per oral este imposibil din cauza vărsăturilor. În tratamentul paleativ al cancerului mamar se administrează prednison, alături de inhibitorii estrogenici. Există situaţii mai rare, în care tratamentul cortizonic se face prin aplicare topică (zone de inflamaţie care nu cedează la tratamentul local).

Momentul administrării este concomitent cu eliberarea fiziologică de cortizon, adică în cursul dimineţii. Administrarea în cursul serii sau după masă târziu a medicaţiei cortizonice se soldează cu o stare de agitaţie nocturnă, nefavorabilă bolnavilor care oricum au dificultăţi de somn. Excepţia de la regulă o constituie tratamentul urgenţelor din medicina paleativă: sindromul de hipertensiune intracraniană şi sindromul de compresiune medulară, situaţii în care doza zilnică de corticoid este divizată în trei prize, la intervale de 8 ore.

8. DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul cortizonic paleativ durează pe toată perioada în care simptomul vizat este prezent. Cel mai ades, aceasta este egală cu durata de viaţă a bolnavului. Situaţia de excepţie de la această regulă este aceea în care simptomul sau semnul este tratat printr-o altă metodă terapeutică (radioterapie, chimioterapie sau chirurgie paleativă). Întreruperea corticoterapiei este foarte rar necesară din cauza apariţiei efectelor adverse de tipul reacţiilor psihotice, hemoragiilor digestive sau decompensării diabetului zaharat. În cazurile în care se decide întreruperea tratamentului cortizonic cronic trebuie respectate regulile de prevenire a sevrajului la cortizonice. Această situaţie este însă rară, deoarece tratamentul cortizonic al urgenţelor oncologice (edem cerebral, sindrom de compresiune mediastinală) este de scurtă durată, până la aplicarea altor măsuri terapeutice antineoplazice (radio sau chimioterapie), iar în cazul bolnavilor terminali administrarea corticoterapiei se face pe toată durata de viaţă a bolnavului.

9. EFECTELE SECUNDARE ALE CORTICOTERAPIEI (REACŢII ADVERSE)

Efectele secundare ale corticoterapiei sunt mai greu de evidenţiat în cazul bolnavilor neoplazici terminali. Multitudinea de factori care concură la producerea suferinţei acestor bolnavi maschează

Scanned with OKEN Scanner

uneori adevăratele efecte secundare ale corticoterapiei (ex. hemoragia digestivă este datorată edemului cerebral sau corticoterapiei, tulburarea de coagulare este consecutivă trombocitopeniei, insuficienţei hepatice sau fragilităţii vasculare datorate corticoterapiei). Manifestările paranoide sau maniacale, euforia, depresia pot fi efecte secundare ale corticoterapiei, dar pot apărea şi ca urmare a altor cauze: alterări metabolice, tratamente antialgice, sedative, antidepresive, antiemetice utilizate. Rareori bolnavii terminali supravieţuiesc suficient pentru a se produce modificări ale ţesutului celular subcutanat cu apariţia aspectului caracteristic, mai ales în cazul administrării prevalente a corticoizilor cu acţiune mineralocorticoidă minimă.

10. PROFILAXIA EFECTELOR SECUNDARE

Două dintre efectele secundare ale corticoterapiei paleative necesită o monitorizare constantă şi eventual profilaxie: apariţia eroziunilor gastrice sau reactivarea unor afecţiuni hipersecretorii gastrice şi hipopotasemia. Prima situaţie este mai frecventă, mai ales în contextul tratamentului paleativ farmacologic şi antineoplazic, ambele favorizând hipersecreţia gastrică acidă. Ca metodă profilactică se administrează antisecretoare anti-H2, de tipul ranitidinei, sau, preferabil, omeprazol. Modificarea echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic este corectată la bolnavii cu expectanţă de viaţă bună. Pentru evitarea manifestărilor mineralocorticoide se recomandă un regim alimentar hiposodat şi, în limita posibilităţilor, bogat în potasiu. Hipopotasemia moderată răspunde favorabil la administrarea zilnică de aspacardin. Modificările metabolice sunt complexe în cazul bolnavilor terminali iar măsurile de reechilibrare sunt nerecomandate în măsura în care nu sunt clinic manifeste, la fel cu oricare alte măsuri de susţinere a funcţiilor vitale.

11. CAZ CLINIC

Pentru evidenţierea eficienţei tratamentului cortizonic în medicina paleativă descriem în continuare un caz clinic.

Bolnavă în vârstă de 59 de ani, cu diagnostic de neoplasm mamar stâng tratat polimodal, cu determinări secundare pulmonare, osoase şi o metastază cerebrală unică de 5 cm în lobul temporal stâng. Pacienta a fost internată în Departamentul de Medicină Paleativă al Institutului Oncologic Cluj-Napoca din octombrie 1995 până în decembrie 1995. A urmat tratament antialgic major cu morfină clorhidrică 5 f/zi în asociere cu algocalmin la cerere, tratament depletiv cerebral cortizonic cu dexametazonă 16, apoi 8, apoi 4 mg/zi, manitol 20% 500 ml/zi, furosemid 20 mg/zi, laxative, reechilibrare hidro-electrolitică. Cu acest tratament s-a obţinut o analgezie de foarte bună calitate şi stoparea evoluţiei simptomatologiei neurologice. La externare s-a recomandat continuarea tratamentului antialgic şi co-analgetic şi a tratamentului depletiv cortizonic cu dexametazonă 8 mg/zi, furosemid 1f/zi, aspacardin 3 tb/zi, întrerupând administrarea de manitol din cauza capitalului venos periferic mult diminuat consecutiv chimioterapiei şi a imposibilităţii administrării în aceste condiţii la domiciliu. Bolnava a supravieţuit încă 5 luni de la externare, decedând prin extinderea tumorii cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia în patologia hemato-oncologică a copilului

Dr. Ingrith Miron
Clinica a IV-a Pediatrie, Secţia de Onco-hematologie
Spitalul Clinic „Sf. Maria", Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

Situaţiile din hemato-oncologia pediatrică în care aportul metilprednisolonului este deosebit de benefic sunt:

Hematologie

Anemii hipoplastice şi aplastice
Anemii hemolitice imune
Trombocitopenii acute şi cronice

Oncologie

Histiocitoze
Leucemii acute, limfoame maligne
Protocoale antiemetice
Terapia durerii
Transplant medular
Urgenţe oncologice

Metilprednisolonul este un medicament cu largă utilizare în pediatrie. Dacă putem compara situaţiile de utilizare a lui cu un iceberg, ceea ce facem noi la copil în hemato-oncologie este reprezentat doar în porţiunea superioară, restul este apanajul imunoalergologilor, nefrologilor; reumatologii îl utilizează în multe alte afecţiuni.

Deci, ca şi la adulţi, în hematologia şi oncologia pediatrică există tratamente standardizate cu corticoizi.

În histiocitoza Langerhans există dispute, afecţiunea fiind la graniţa dintre malign şi benign; există forme benigne şi forme care evoluează clinic ca şi leucemia şi de fapt acelea beneficiază de corticoterapie (CT); histiocitozele sunt în proporţie de 80-90% apanajul copiilor, iar formele în care corticoterapia are un loc bine stabilit sunt cele poliostotice cronice şi cele multiviscerale; injectarea intralezională a cortizonului în afectarea unică se foloseşte mai rar.

Anemia aplastică

1. Formele constituţionale

Aplazia medulară Fanconi, Eritroblastopenia Blackfan Diamond, DC, Shwachman-Diamond

2. Formele dobândite

Anemia Blackfan – Diamond

Ozsoylu – 1992, Bernini – 1995, Lilleyman – 1999 Metilprednisolon, la pacienţii refractari la dozele convenţionale de corticoterapie per os, 30 mg/kg – 100 mg/kg corp, în primele 6-12 luni de la diagnostic; 39% dintre pacienţi au răspuns la terapie; ca efecte secundare: Cushing introgen, infecţii, inhibarea creşterii

În anemia aplastică, terapia cortizonică în eritroblastopenia Blackfan Diamond este cea mai bine pusă la punct. Se citează încercări de CT şi în anemia Fanconi, dar ele nu s-au ridicat la

Scanned with OKEN Scanner

claritatea rezultatelor din BF. Formele dobândite de anemie aplastică beneficiază de CT cu oarecare rezultate, mai ales atunci când mecanismul imunologic este demonstrat.

Prezentăm o schemă terapeutică relativ recentă: o primă alternativă de 2 mg/kg de delta cortizon; în caz de eşec doza se dublează; răspunsul e de 60%; la 40% din copii, terapia se soldează cu steroido-dependenţă şi la 5% cu steroido-dependenţă gravă, 30-40% nu răspund, restul sunt răspunsuri intermediare.

Anemia aplastică constituţională

- Scheme de terapie (Lanzkowsky, 2000)

Metilprednisolon:
30 mg/kg corp i.v., 3 zile
20 mg/kg corp 4 zile
10, 5 şi 2 mg/kg timp de o săptămână

Multe echipe s-au ocupat de anemia constituţională BD (cele din Turcia au o statistică impresionantă, anemia fiind frecventă în bazinul mediteranean); italienii, canadienii utilizează MP la cei refractari la dozele amintite de prednison. Doze forte: 30-100 mg/kg la intervale de o lună de zile; 39% din pacienţi răspund, dar 70% prezintă efecte secundare pe termen lung.

Una dintre ultimele statistici este de asemenea partizană acestor scheme forte care durează 2 săptămâni; se începe de la 30 mg/kg (1 g/mp) şi dozele se scad în timp de 14 zile.

Rezultate

- 30,8% dintre bolnavi nu au răspuns la steroizi
- 19,2 au devenit refractari la această terapie
- Cataractă: 9,2%, fracturi patologice 17,7%
- Sindrom Cushing iatrogen 56,7%

Aceste scheme sunt totuşi grevate de efecte secundare majore la copil, expuse mai sus.

Recomandări terapeutice în aplazia medulară severă dobândită

Pacienţii care nu au un donor înrudit HLA compatibil
Pacienţii politransfuzaţi
Pacienţii cu evoluţie îndelungată a bolii
Celularitate medulară sub 30%
Două din următoarele criterii :
PN sub 500/mm^3
plachete sub 20.000/mm^3
reticulocite sub 40.000/mm^3

Scanned with OKEN Scanner

Criteriile de administrare a cortizonului sunt aceleaşi ca la adult: aplazie medulară severă (polinuclearele, limfocitele şi trombocitele trebuie să fie la un anumit nivel minimal), pacienţii care nu au donor înrudit, politransfuzaţii care au anticorpi la antingenele secundare eritrocitare şi la Ag complexului major de histocompatibilitate.

Terapia în aplazia medulară dobândită (varianta I)

- ATG
- MP: 20 mg/kg, i.v. în zilele 1-4, în zilele 5-8: 10 mg/kg, în zilele 9-16: 2 mg/kg, în zilele 17-24: 1,5 mg/kg per os, în zilele 25-38: 4 mg/zi per os versus MP 0,5 mg/kg zi înaintea dozei de ATG
- Androgeni (oximetolon), 3 luni
- Cy A: 8-15 mg/kg/zi

Toate variantele de terapie sunt introduse din 1999-2000 şi sunt standardizate. Ele sunt utilizate curent de două grupuri de lucru în SUA.

Globulina antitimocitară (ATG) sau globulina limfocitară se utilizează 5 zile în asociere cu MP şi Ciclosporina A (CyA) în doze de 2,5 mg/kg.

Terapia în aplazia medulară dobândită (varianta a II a)

- ATG
- Cy A
- MP: ziua 1-9: 1 mg/g/zi i.v.
  Ziua 10-11: 0,66 mg/g/zi
  Ziua 12-13: 0,5 mg/g/zi
  Ziua 14-16: 0,33 mg/g/zi
  Ziua 17-19: 0,16 mg/g/zi
  Ziua 20: 0,33 mg/g/zi
  Ziua 21: omis
  Ziua 22: 0,16 mg/g/zi
  Ziua 23: omis
  Ziua 24: 0,08 mg/g/zi
  Ziua 25: oprire

Varianta a doua de terapie introduce MP treptat şi nu se începe cu doze de 20 mg, ci mult mai mici, de 1 mg; medicaţia se întrerupe în prima lună de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Comparaţie între regimurile „high dose" (HD) versus „low dose" (LD) metilprednisolon

Răspunsul la terapie (complet, parţial sau minim) a fost de 56% (HD) faţă de 50% (LD) în forma moderată a aplaziei medulare; în forma severă răspunsul la terapie a fost de 44% (HD) faţă de 41% (LD).

Supravieţuirea globală la 4 ani este de 47% faţă de 43%.

Nu există diferenţe în apariţia efectelor secundare ale corticoterapiei (necroză aseptică, hiperglicemie, HTA, hemoragie digestivă, aritmie cardiacă, cefalee, tulburări psihice).

Am. Soc. of Hem.

Răspunsul la terapie al regimurilor „high doses" faţă de „low doses" MP este sensibil egal în formele moderate; nici în forma severă a aplaziei la copil nu s-a identificat o diferenţă statistică între cele două regimuri.

Corticoterapia în AHAI

Peste ¾ dintre AHAI cu Ac de tip IgG au răspuns favorabil la corticoterapie. Riscurile şi beneficiile corticoterapiei de durată trebuie apreciate corect şi se recomandă regimul alternant.

Mecanismele de acţiune sunt:

- supresia Fc al macrofagului şi a recept. C3b, ceea ce scade rata de fagocitoză a hematiei şi produce creştere mai rapidă a nivelului de Hb
- inhibarea producerii de autoanticorpi, ducând la creşterea mai lentă a Hb, în 3-4 săptămâni

Anemia hemolitică autoimună, forma izolată sau asociată cu purpura (sindromul Evans) beneficiază îndeosebi de schemele terapeutice de durată.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

- 30 mg/kg 24h, 3 zile
- 20 mg/kg 24h, 4 zile
- 10, 5, 2 mg/kg 24h, 7 zile

Erduran, 1998

În hemoglobinuria paroxistică la rece, schemele de terapie sunt fie prednison 2 mg până la 3 luni de zile, fie MP 1-2 mg/kg, deci o doză moderată.

În HPN (entitate rară, dar cu tratament standardizat), dozele sunt de tip „high doses" de MP.

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii în trombocitopeniile copilului

Se administrează concomitent sau ca alternativă a medicaţiei cu Ig intravenoase/ imunoglobulină anti RhD

Indicaţii:

- purpură şi sângerări la nivelul mucoaselor/„wet hemorrhage"
- purpură progresivă şi echimoze la nivelul capului şi gâtului
- plachete sub 30.000/mm³
- purpură recurentă
- purpură cu durata de peste trei săptămâni
- semne clinice: cefalee, dezorientare, confuzie, convulsii
- purpură în asociere cu lupus eritematos sistemic

LANDZKOWSKY, 2000

Situaţiile care impun intervenţia MP în *high doses* sunt legate de semnele hemoragiilor „ameninţătoare de viaţă" ale trombocitopeniei severe, cu risc de hemoragie meningo-cerebrală.

Efectele corticoizilor în trombopenii

- Inhibă fagocitoza splenică a trombocitelor acoperite de Ac şi reduc clearance-ul plachetelor opsonizate
- Cresc rezistenţa capilară
- Inhibă sinteza prostaciclinelor vasculare şi duc la reducerea timpului de sângerare, economisind plachetele
- Inhibă producerea de Ac antiplachetari
- Realizează supresia limfocitului T
- Stimulează producţia plachetară

Scheme terapeutice

- Metilprednisolon 10-50 mg/kg 24h, i.v., 3-5 zile; Hoff şi Ritchey: 30 mg/kg şi 24h, max 1 g pe 24h, în 30 min, 3 doze.
- Corticoterapia alternativă orală în asociere cu Ig G i.v. în trombopeniile cronice.
- Delta cortizon: 4 mg/kg zi, 7 zile sau
  2 mg/kg zi, 21 zile.

Terapia formelor de purpură ce prezintă hemoragii cu risc vital se face cu transfuzie de unităţi plachetare, IgG i.v. 2 g/kg sau Ig anti RhD, metilprednisolon 500 mg/m² i.v. şi/sau splenectomie de urgenţă.

Schemele terapeutice sunt extrem de dure la copil, în situaţiile cu risc vital (MP – 1,5 g/m²).

Criteriile de răspuns sunt aceleaşi: răspunsul este mai rapid la administrarea de Ig G sau imunoglobulină anti D, dar costul crescut al imunoglobulinelor nu permite comparaţia.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragiile cu risc vital sunt cele cerebrale şi digestive; tratamentul presupune doză forte, unică de imunoglobulină, MP şi/sau splenectomia de urgenţă, care însă are riscuri mari la copilul sub 6 ani şi se poate solda cu sechele imunologice importante.

Trombocitopenia din sindromul Wiskott-Aldrich

Vincristină: 1,5 mg/g/24 h
Ig i.v.: 1 g/kg, 3 zile
MP: 25 mg/kg, 3 zile

Young, 1999

În experienţa noastră personală, cele două cazuri pe care le urmărim cu această afecţiune (trombocitopenie, sindrom de imunodeficienţă, eczemă), beneficiază de corticoterapie în asocierea de mai sus, în momentul exacerbării fenomenelor cutanate sau hematologice.

Reacţiile post transplant (GVHD)

- Regimurile profilactice cu MP asociat cu Cy A şi MTX reduc forma acută de grefă contra gazdă ($p = 0,0001$) şi au tendinţa de a scădea formele cronice ($p = 0,06$)
- Dozele sunt de 0,5 mg/kg: zilele 14-20; 1 mg/kg: 21-34; 0,5 mg/kg: 35-48, apoi discontinuu pînă la ziua 110

Ruutu, Blood, octombrie 2000

Există o diferenţă statistic semnificativă în efectul terapeutic atunci când se administrează MP pentru prevenirea reacţiei acute faţă de studiile care nu au introdus MP şi au mers doar cu CyA şi MTX.

Terapia GVHD

- Acută

Gradul II-IV:
MP: 3-5 mg/kg x 7z,
2 mg/kg 24h
Progresia GVHD
ATG + MP: 20 mg/kg x 3
10 mg/kg x 3 z,
5 mg/kg x 3 z,
3 mg/kg

- Cronică

MP: 1-2 mg/kg +
Cy A + azatioprină

Terapia formelor acută şi cronică foloseşte doze medii de cortizon; progresia bolii grefă contra gazdă necesită folosirea dozelor foarte mari de MP.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia în neoplaziile copilului

- Protocoalele LAL (BFM) conţin delta cortizon sau dexametazonă
- LMNH tipe Burkitt (LMB 89)
- LH (MOPP, ChIVPP)
- Histiocitoza Langerhans în formele visceralizate sau poliostotice
- Neuroblastom (paraspinal, în clepsidră)
- Tumori cerebrale
- Răspunsul terapeutic la cortizon este un factor prognostic în LAL

Limfoanele nonhodgkiniene ale copilului sunt agresive, rar se întâlnesc forme de malignitate intermediară sau redusă. Limfoamele la copil au alte aspecte histologice faţă de adult, cele de tip Burkitt, abdominale, sunt cele mai frecvente, au protocoale de terapie foarte agresive şi includ doze moderate de cortizon. În leucemie schemele sunt deja cele cunoscute, BFM în inducţie, reinducţie, în intensificarea tardivă folosesc fie prednison fie dexametazonă. Sunt studii care au comparat dexametazona versus prednison dar nu au arătat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte supravieţuirea; în ziua a 7-a de inducţie în terapia LAL (80% din leucemiile acute la copil) se evaluează răspunsul la CT, acest răspuns constituindu-se ca un factor important de prognostic.

Histiocitoza în formele visceralizate are şi ea un comportament leucemic; CT este utilizată în doză mare şi permanent, pe fondul terapiei cu vinblastină, etopozid sau alte citostatice. În tumorile cerebrale CT este folosită alături de agenţi citostatici; ei sunt de elecţie în combaterea edemului cerebral; edemul peritumoral în neuroblastomul paraspinal răspunde foarte bine la CT, evitând laminectomiile soldate cu sechele dramatice la copil.

Terapia de susţinere

- Terapia antiemetică

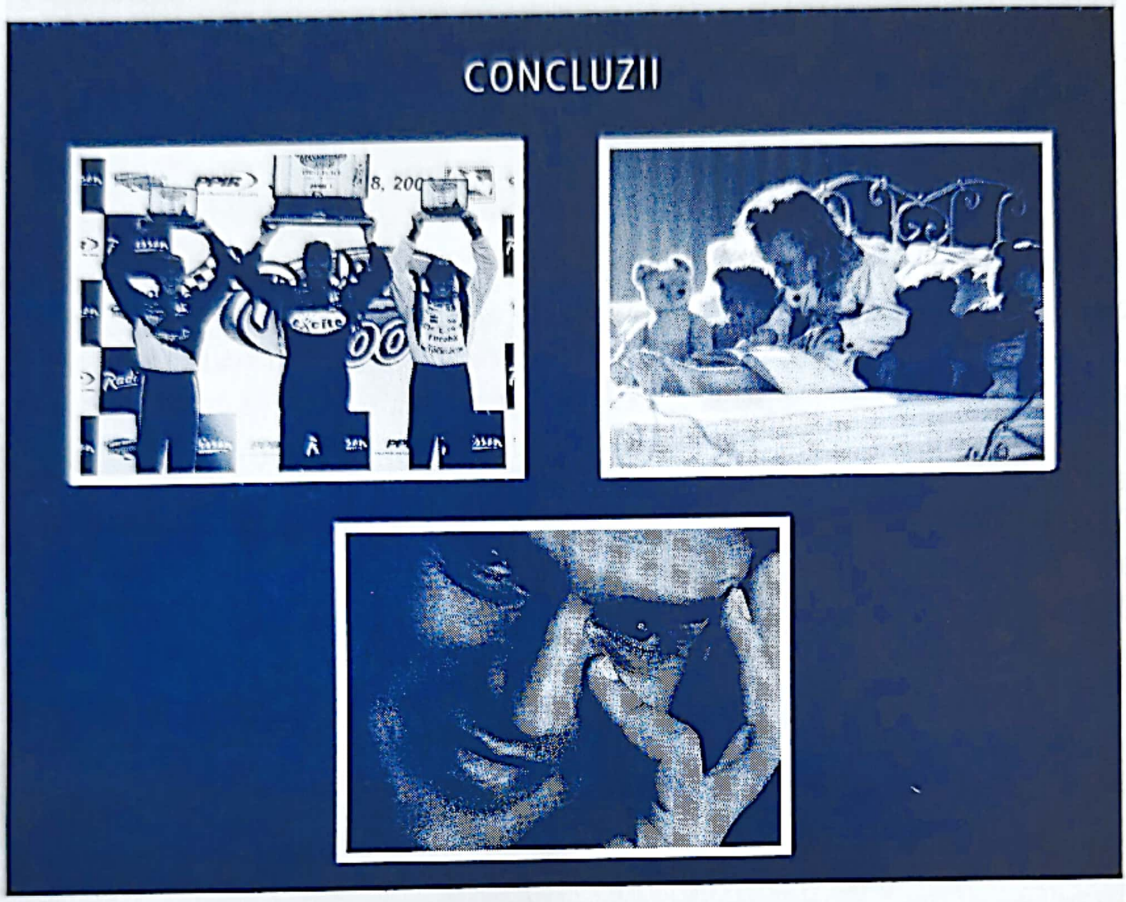
  Antagoniştii de receptori 5 HT_3 sau metoclopramid + corticoterapie i.v. în emeza precoce, i.v. + p.o. în emeza tardivă ± lorazepam în protocoale antiemetice din administrarea: „high doses" Ara-C, CDDP, Act D, DTIC, „high doses" CTX din: LAM, LAL, RMS pelvine, T. germinale, Sarcomul Ewing, LMNH, meduloblastom
- Terapia durerii

  Compresia spinală (NB paraspinal), herniere cerebrală (tumori cerebrale, interesări cerebro-spinale în LAL, metastaze SNC), dureri osoase, dureri neuropatice

Antiemeticul se administrează la copil, chiar şi antepreşcolar, fără multe reacţii adverse, în condiţiile respectării dozajului. Administrăm de regulă ondansetron înainte şi în timpul perfuziilor sau granisetron, 15 µg/kg, doză unică.

Protocoalele cu risc înalt de emeză sunt în consolidarea terapiei de inducţie în LAL, în protocoalele cu doze mari de CDDP (neuroblaston, rar carcinoame), în limfoamele Hodgkin (dacarbazina), tumorile germinale (CDDP), rabdomiosarcoame (ciclofosfomidă), tumorile osoase (osteosarcom Ewing).

Scanned with OKEN Scanner



1. Oportunitatea utilizării preparatelor cortizonice per os sau parenterale, în speţă a MP, este clară şi bine dovedită în multiple entităţi clinice hemato-oncologice pediatrice. Aceste preparate sunt pe podiumul câştigătorilor în competiţia cu alte medicamente.
2. Categoria de vârstă pediatrică este de o vulnerabilitate extremă iar sechelele terapiilor îndelungate pot fi severe, mai ales că supravieţuirea în cancere este foarte îndelugată la peste 70% din pacienţi în Europa Occidentală şi SUA.
3. Concluzia este apelul la moderaţie, alegerea foarte atentă şi judicioasă a cazurilor, particularizarea tratamentelor prin adaptarea schemelor şi dozelor.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea tratamentului corticoid la copiii cu afecţiuni oncologice (tumori solide) este necesară şi indispensabilă în cursul etapelor terapeutice, fiind dependent ca doză, timp şi durată de administrare de evoluţia bolii.

Scanned with OKEN Scanner

INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI

În urgenţele oncologice pediatrice corticoizii se utilizează ca:

A. Tratament decompresiv:

1. În compresiunile mediastinale tumorale responsabile de sindromul de venă cavă superioară şi insuficienţă cardiorespiratorie acută este indicată biopsia practicată în maxim 24-48 de ore. Administrarea corticoizilor se face înaintea biopsiei, în regim de urgenţă, 20-40 mg/kgc/zi până la 50 mg/kgc de metilprednisolon (Solumedrol), în trei prize. În condiţiile prezenţei sindromului de venă cavă superioară se asociază heparinoterapia. Corticoterapia poate modifica tabloul anatomo-patologic, deci ar influenţa diagnosticul, dar în acelaşi timp scade dimensiunile formaţiunii tumorale, reducând riscul mortalităţii.

2. În compresiunile medulare, chirurgia este actul principal în leziunile bine delimitate, dar corticoterapia se poate administra înaintea chirurgiei sau radioterapiei pentru limitarea apariţiei edemelor, în cursul terapiei pentru limitarea importanţei edemelor şi după tratament, pentru evitarea edemelor secundare. Se indică metilprednisolon 500 mg/mp sau dexametazonă 16 mg/mp. Se administrează doze mari în primele zile, care se reduc, prelungindu-se terapia asociată tratamentului etiologic.

3. În hipertensiunea intracraniană determinată fie de volumul tumoral (tumorile cu timp de dublare rapid) sau de edemul peritumoral prin inflamaţie şi alterarea barierei hematoencefalice, dozele indicate pentru Solumedrol sunt de 120 mg/mp, dexametazonă 8 mg/mp, asociate cu soluţii hiperosmolare. Reducerea dozei se face progresiv şi întreruprea terapiei este dependentă de simptomatologie.

Radioterapia, prin efectul de liză tumorală, poate accentua edemul cerebral în prima etapă. În aceste cazuri se escaladează dozele de corticoizi şi se asociază diuretice cu activitatea aldosteronică.

În iradierea profilactică cranio-spinală se poate instala edem cerebral în 46 ore de la debutul terapiei, motiv pentru care se indică introducerea dozelor mici de corticoizi, prelungite pe toată durata iradierii.

Studiile in vivo şi in vitro au dovedit prezenţa receptorilor de corticoizi în glioblastom şi în determinările secundare în sistemul nervos central din limfoame. Meningitele tumorale se tratează cu corticoizi cu acţiune scurtă, intratecal (hemisuccinat de hidrocortizon 6-12 mg), asociaţi cu tratament citostatic (metotrexat şi cytosar).

4. Tratamentul corticoid este indicat şi în tumorile pelvine, în special în oligoanuriile prin blocaj neoplazic uretral; se asociază cu tratament antialgic, neuroleptic.

B. În hipercalcemie (în special prin resorbţie osoasă) prin creşterea directă sau indirectă a activităţii osteoclastice. Glucocorticoizii negativează bilanţul fosfo-calcic prin mecanisme complexe: diminuează absorbţia digestivă a calciului prin inhibiţia calcitriolului, diminuează reabsorbţia tubulară de fosfat, au acţiune depresivă a activităţii osteoclastice, de inhibiţie a *Osteoclast Activating Factor* şi a prostaglandinelor.

C. În tratamentul paleativ glucocorticoizii sunt utilizaţi pentru tratament:

1. antialgic (coanalgezic în asociere cu antidepresive, neuroleptice, antiinflamatoare şi bifosfonaţi). Cel mai adesea sunt utilizaţi în durerile prin invadare şi compresiune radiculară

Scanned with OKEN Scanner

(metastazele osoase cu extindere medulară, cele de la baza craniului cu invadarea plexurilor). Activitatea antialgică a terapiei corticoide se suprapune activităţii antiinflamatorii determinată de inhibiţia prostaglandinelor (cu efect vasodilatator, de permeabilizare capilară, producţie de limfokine), blocarea acţiunii lipooxigenazei şi a leucotrienelor. Doza de atac este de maxim 120 mg, cu reducerea treptată până la cea mai mică doză eficace administrată oral. Răspunsul la monochimioterapia corticoidă în metastazele osoase este apreciat sub 25%.

2. euforizant prin ameliorarea apetitului, diminuarea durerilor, febrei şi crearea unei stări de confort. Dozele indicate sunt: prednison 1 mg/kg sau metilprednisolon 20-40 mg/mp. În toate cazurile în care corticoterapia se administrează în scop paleativ se indică două prize, fără regim hipoglucidic şi desodat, cu suplimentare de potasiu alimentar, protecţie gastrică şi tratament antimicotic.

D. În chimioterapia adjuvantă, corticoizii sunt utilizaţi pentru acţiunea antiemetică, potenţând activitatea antagoniştilor $5HT_3$ serotoninici (Zofran, Kytril). Metilprednisolonul se administrează în perfuzii scurte până la 80 mg, înaintea chimioterapiei. Se pot utiliza şi doze mici, 4-5 zile după chimioterapie, asociate cu un antiemetic clasic.

E. Corticoizii reduc efectele secundare induse de chimioterapie:

- reduc fibroza pulmonară
- reduc efectele locale determinate de extravazările venoase ale citostaticelor (antracicline) – creme dermice pe bază de corticoizi.

CONTRAINDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI

- ulcere în evoluţie
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- afecţiuni psihiatrice acute
- toate infecţiile bacteriene, virale sau micotice necontrolate
- este riscantă asocierea cu antiinflamatorii nesteroidiene de sinteză (AINS).

EFECTELE SECUNDARE ALE CORTICOTERAPIEI PRELUNGITE

1. Echilibrul hidroelectrolitic:
   - retenţie hidrosodată cu edeme
   - pierdere de potasiu
   - alcaloză hipocalcemică.
2. Osteo-articular:
   - miopatii cortizonice
   - reducerea masei musculare
   - osteoporoză
   - fracturi patologice ale oaselor lungi
   - necroză aseptică a capului femural şi humeral.

Scanned with OKEN Scanner

3. Cardio-vascular:
   - hipertensiune arterială
   - creşterea fragilităţii capilare cu sindrom hemoragipar.
4. Gastro-intestinal:
   - ulcer peptic cu posibile complicaţii (perforaţie, hemoragii)
   - pancreatite
   - distensie abdominală
   - esofagite ulcerative
   - candidoze digestive.
5. Dermatologic:
   - cicatrizare tardivă
   - sindrom hemoragipar
   - eritem facial
   - transpiraţii abundente.
6. Neuro-psihiatric:
   - sindrom de hipertensiune intracraniană cu edem papilar
   - convulsii
   - vertij
   - cefalee
   - psihoze maniaco-depresive.
7. Endocrin:
   - sindrom Cushing iatrogen
   - insuficienţă suprarenală secundară
   - tulburări de creştere
   - întârziere în apariţia pubertăţii
   - tulburări de ciclu menstrual
   - diabet latent sau clinic
   - obezitate.
8. Oftalmologic:
   - creşterea presiunii intraoculare
   - exoftalmie
   - glaucom.
9. Metabolice:
   - bilanţ azotat negativ, urmat de hipercatabolism proteic.
10. Sindroame de sevraj:
   - astenie
   - cefalee
   - hipotensiune ortostatică, vertij, sincope
   - anorexie, greţuri
   - stări depresive
   - hipoglicemie
   - conjunctivite, rinite

Scanned with OKEN Scanner

- pseudo-reumatism
- descuamare cutanată.

Tipuri de corticoizi

Durata de acţiune	Putere inflamatorie	Echivalenţe (mg)	Retenţie hidrosodată	T ½ plasmatic (min)	T ½ biologic (ore)
Scurtă Cortizon	0.8	25	++	30	8-12
Medie Prednison Metilprednisolon	3.5 5	5 4	+ +	60 200	12-36 12-36
Prelungită Dexametazonţ	25	0.75	0	300	36-54

Factori care influenţează eficacitatea corticoterapiei

Efecte favorizante au: eritromicina, salicilaţii, hipoalbuminemia.

Efecte inhibitorii aü: barbituricele, hipnoticele, benzodiazepinele, rifampicina, insuficienţa hepatică.

CONCLUZII

Utilizarea corticoterapiei în patologia oncologică pediatrică cu profil de urgenţă impune depăşirea rezervei aplicării dozelor mari de corticoizi, dar diferenţiat, astfel ca raportul eficacitate/ toxicitate să fie în beneficiul bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Azcona, Castr L., Crespo E., Jiminez M., Sierra Sesumaga L.: Megestrol acetate therapy for anorexia and weight loss in children with malignant solid tumours. *Aliment Pharmacol Ther,* 1996, 10:577-586.
2. Borenstein SH., Gerstlet T., Malkin D., Thorner p., Filler RM.:.The effects of prebiopsy corticosteroid treatment on the diagnosis of mediastinal limphoma. *J. Pediatr Surg* 2000, 35:973-976.
3. Cirak B., Palaoglu S., Akalan N.: Clinical and therapeutic properties of Cushing's disease in chilhood. *Pediatr Neurosurg,* 1993, 31:12-15
4. Delespresse G.: La corticotherapie, *Monogr,* 1980: 1-39
5. Dicato A. Medical Management of Cancer Treatment Induced Emesis 1998. 3:25, 4:45, 7:87
6. Elleman K., Bollinger B., Soelberg Soerensen P.: The antineoplastic effect of methilprednisolon puls therapy in two patients with glucocorticoid receptor-positive glioblastoma multiform. *Acta Neurol Scand,* 1988, 1:74-77.
7. Holdsworth MT, Radisch SW., Winter SS., Chavez CM.: Assessment of the emetogenic potencial of intrathecal chemotherapy and response to prophilactic treatment with ondansetron. *Support Care Cancer,* 1998, 6:132-138.
8. Kutluk MT., Hazar V., Akyuz C., Varan A., Buykpamukcu M.: Chilhood cancer and hipercalcemia: report of a case treated with pamidronate. *J. Pediatr,* 1997, 130:828-831.
9. Lagerwaard FJ., Levendag PC, Nowak PJ, Eijenboom WM., Hanssens PE., Schmitz PI: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J radiat Oncol Phys,* 1999, 1:794-803.
10. Maisch B., Pankuweit S, Brila C., Funck RC, Simon BC, Grimm W, Herzum M., Hufnagel G.: Intrapericardic treatment of inflammatory and neoplastic quided by pericardioscopy and epicardial biopsy – result from a pilot study. *Clin Cardiol* 1999, 22:117-122.
11. Metz R., Conroy T.: Hypercalcemie neoplasique, Physiopathologie et traitment. *Cancer Communication* 1978, 2:71-78.
12. Mursch K., Buhre W., Behneke-Mursch J., Markakis E.: Preoperative cardiovascular stability during surgery. The use of high-dose methylprednisolon compared to dexamethasone. A retrospective analysis. *Acta Anesthesiol Scand* 2000, 4:378-382.
13. Pisters K.M.W., Kris M. G. Treatment Related Nausea and Vomiting, Principles and Practice of Supportive Oncology 1998. 11:165
14. Robyn JA., Koch CA., Montalto J., Yong A., Warne GL., Batch JA.: Cushing's syndrome in chilhood and adolescence. *J. Paediatr Child Health* 1997, 33:522-527.
15. Sebire G., Hollenberg H., Meyer L., Huault G., Landrieu P., Tardiew M.: High-dose methylpred-nisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child,* 1997, 167-168.
16. Stark B., Sharon R., Rechavi VI., Attias D., Ballin A., Cividalli G., Burstein Y., Sthoeger D., Abramov A., Zaizov R.: Effective preventive central nervous system therapy with extended triple intrathecal therapy and the modified ALL-BFM 86 chemotherapy program in an enlarged non-risk group of children and adolescents with non-B-cell acute lymphoblastic leukemia: the Israel National Study report. *Cancer* 2000, 88: 205-216.
17. Wechsler B.: La corticotherapie generale et ses complications. *Rev Pract,* 1990, 40:521-526.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

OTO-RINO-LARINGOLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. ROMEO CĂLĂRAŞU

Glucocorticoizii – valoare terapeutică şi strategii de utilizare raţională în O.R.L. –

Prof. Dr. Romeo Călăraşu
Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională O.R.L. „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Preocuparea pentru materiale de sinteză privind terapia cortizonică nu este foarte recentă.

Corticoterapia în O.R.L.

- Acta O.R.L. Belgica – 1984
- Revue de la Societé Française – 1996

Dovadă a acestei preocupări mai vechi o reprezintă literatura de specialitate, care încă din deceniile VII-IX ale secolului trecut a lansat o serie de materiale de sinteză.

Specialitatea ORL foloseşte corticoterapia pentru afecţiunile ce interesează calea respiratorie şi digestivă, precum şi o serie de organe de simţ.

Beneficiile corticoterapiei în O.R.L.

- Antiinflamator
- Antiedematos
- Antialergic
- Facilitează hemostaza

- Calea respiratorie
- Calea digestivă
- Zone bogat vascularizate
- Zone cu inervaţie senzitivă bogată
- Patologie în zone inextensibile
- Structuri tisulare complexe

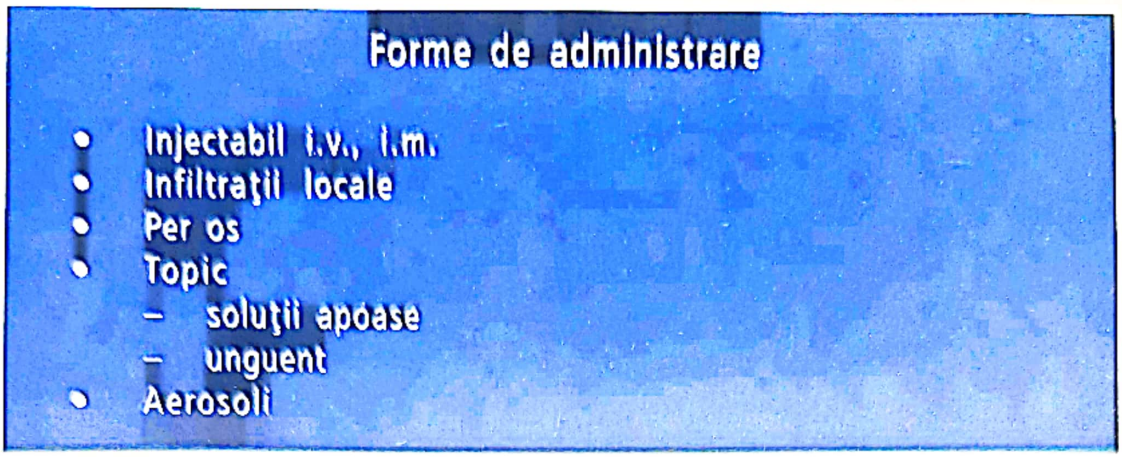
În general, patologia ORL se derulează în cavităţi mai mici, de obicei osoase sau cartilaginoase, cu structuri musculare, mucoase, nervoase etc., cu inervaţie şi vascularizaţie bogate.

UTILIZAREA CORTICOIZILOR

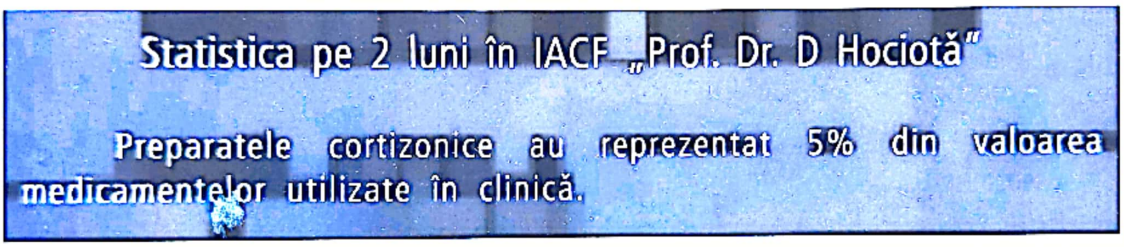
- în URGENŢĂ
- cure de scurtă durată
- tratament de lungă durată

Date fiind efectele menţionate, în specialităţi ca ORL, corticoterapia se foloseşte în urgenţe (laringita acută subglotică), în cure de scurtă durată (otita seroasă, rinita alergică) sau ca tratament de lungă durată (stenoze inflamatorii subglotice – tip linoscleroze).

Scanned with OKEN Scanner



Formele şi căile de administrare folosite sunt practic asemănătoare celor din celelalte specialităţi medicale, cu o particularitate reprezentată de efectul topic, la nivelul mucoaselor, al corticoizilor sub formă de soluţii apoase (aerosoli/nebulizări) sau, mai rar, de unguent.



Am efectuat o analiză retrospectivă a medicaţiei administrate de-a lungul a două luni într-un spital cu specific de ORL, cu 250 de paturi şi în care raportul cost/beneficiu trebuie judicios respectat. Scopul a fost determinarea ponderii terapiei cortizonice din totalul preparatelor medicamentoase administrate. Corticoterapia s-a plasat pe locul 4, cu o pondere de 5% din totalul costurilor Institutului (după anestezice – 28%, antibiotice 28% şi antialergice 8%).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Terapia cortizonică în afecţiunile laringo-traheale şi faringo-esofagiene

Dr. Mădălina Georgescu
Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională O.R.L. „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti

O primă situaţie, deosebit de importantă, în care efectele CT sunt spectaculoase, este reprezentată de urgenţele medicale, care pot deveni oricând urgenţe chirurgicale, dat fiind nivelul la care apare procesul inflamator, acesta ameninţând o funcţie vitală (respiraţia).

I. URGENŢE MEDICALE *(efect imediat)* – injectabil

- stare de şoc
- alergii
  - edem Quincke

Hemisuccinat de Hidrocortizon i.v. sau i.m. 100-300 mg (până la 1g/zi)
Metilprednisolon 2,5-5 mg/kgc/zi

În aceste condiţii, tratamentul este injectabil, se folosesc preparate cu efect antiinflamator şi antialergic care se instalează rapid.

Uvulită acută

Hemisuccinat de Hidrocortizon 100-300 mg
Metilprednisolon: 2,5-5 mg/kgc/zi

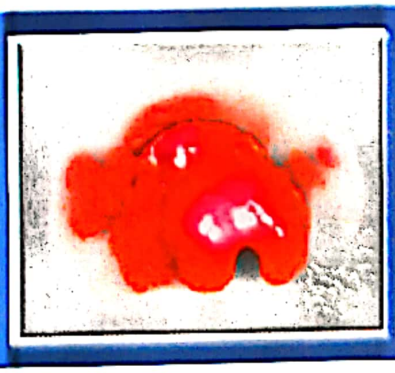
Vasoconstrictor + corticoid injectabil + pipa Gudel!

Procesul inflamator se poate localiza la diferite niveluri ale tractului respirator. În cadrul uvulitei acute, de exemplu, tratamentul este de urgenţă, injectabil (HHC pînă la 1 g /zi sau MP). Important este că trebuie să avertizăm pacientul că această patologie este repetabilă, de aceea el trebuie să fie întotdeauna asigurat cu un preparat vasoconstrictor, un corticoid injectabil sau eventual cu o pipă Gudel.

Epiglotita acută

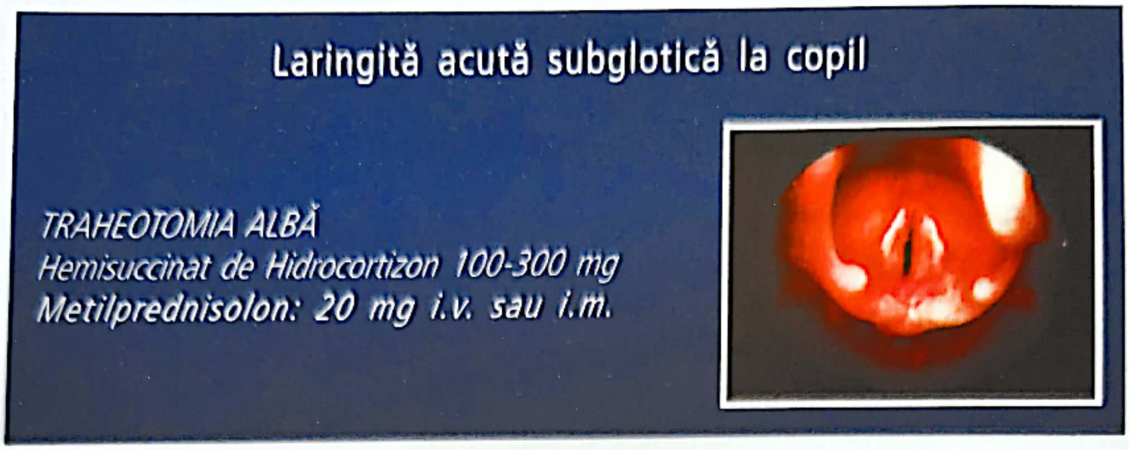
Hemisuccinat de Hidrocortizon 100-300 mg
Metilprednisolon: 2,5-5 mg/kgc/zi

I.O.T. riscantă!
Traheotomie d'emblée!

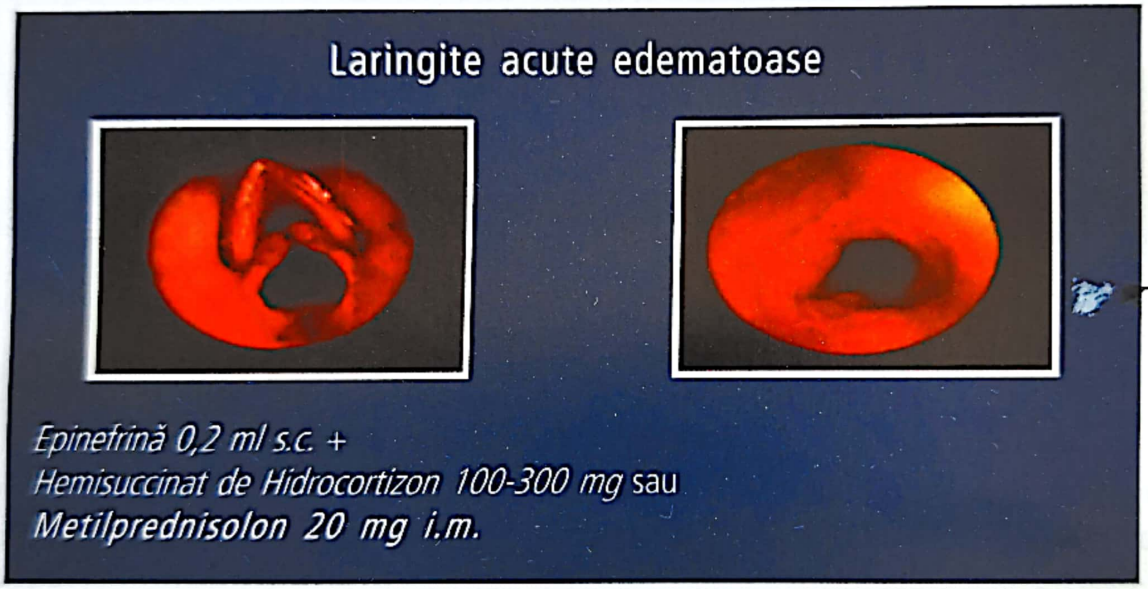


Un alt nivel la care procesul inflamator sau alergic se poate localiza este epiglota (epiglotita acută), în care tratamentul este de asemenea injectabil, fiind o urgenţă medicală. Intubarea este de multe ori riscantă, epiglotita fiind una din situaţiile care obligă cu precădere la traheotomie.

Scanned with OKEN Scanner



Cel mai adesea la copii între 1-5 ani, dar şi la adulţi, procesul inflamator se localizează la nivel subglotic, realizând entitatea cunoscută sub numele de laringită acută subglotică. Preparatele cortizonice care au apărut pe piaţă au oferit varianta de „traheotomie albă", evitând prin efectele lor salutare antiinflamatoare şi antialergice intervenţia chirurgicală clasică (traheotomia).



Procesul inflamator sau alergic se poate localiza de-a lungul axului laringian, la nivelul zonelor decolabile (glotă, subglotă, repliuri ariepiglotice), realizând tabloul de laringită acută edematoasă. Tratamentul constă în administrarea de epinefrină + corticosteroid injectabil.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul esofagitei postcaustice cu arsuri foarte severe, tratamentul cortizonic poate favoriza perforarea esofagului.

În clinica noastră s-a folosit şi un tratament de durată cu preparate cortizonice pentru a influenţa procesele de cicatrizare, dar rezultatele nu au fost semnificative.

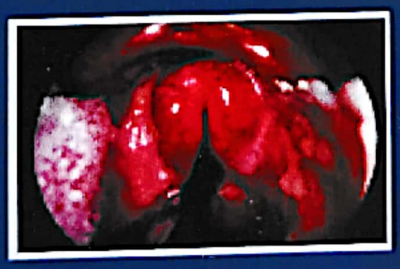
Procese supurative

- amigdalita acută flegmonoasă
- submaxilita acută

În procesele supurative acute (sinuzită acută, amigdalită etc.), după 2-3 zile de antibioterapie se poate asocia un corticoid injectabil, care va influenţa favorabil evoluţia clinică (va reduce sau chiar va anula procesul celulitic acut asociat).

II. ADMINISTRARE SISTEMICĂ – PER OS

Antibiotic + Prednison 40-60 mg



Stenoze subglotice inflamatorii
Granulomatoză Wegener

Din experienţa clinicii noastre, afecţiunile cronice (de exemplu granulomatoza Wegener) sunt optim tratate cu o asociere de antibiotic şi prednison per os – terapie de lungă durată.

Scanned with OKEN Scanner

Per os →afecţiunea de bază
- colagenoze cu manifestări în sfera O.R.L. (lupus eritematos diseminat, sclerodermie)
- tiroidită subacută autoimună Hashimoto
- limfoame
- miastenia gravis
- manifestări dermatologice conjugate cu elemente veziculare sau flictenulare în sfera O.R.L.
  - hidroa
  - maladia Duhring-Brocq
  - pemfigus

Există numeroase patologii cu manifestări secundare şi în sfera ORL. Aceste leziuni sunt doar un „vârf al iceberg-ului", de aceea pacientul trebuie tratat pentru afecţiunea de bază, fie de noi, fie de medicii din celelalte specialităţi.

III. ADMINISTRARE CU EFECT DE LUNGĂ DURATĂ – RETARD

Injectabil – Propionat de Betametazonă
- în *mucoasa şi submucoasa faringiană*
  - faringită amigdaloprivă
  - parestezii faringiene
- *intracordal* – laringite cronice hipertrofice
- *periarticular*
  - artropatie temporo-mandibulară
  - artropatie crico-aritenoidiană

În cazul unor afecţiuni cronice, rezistente la alte tratamente, am folosit preparate cortizonice retard pentru că substanţa activă este eliberată continuu şi progresiv din locul de depozitare, asigurând o posologie convenabilă de lungă durată.

Aceste afecţiuni cronice apar şi la nivelul articulaţiilor, determinând disfuncţionalităţi prelungite la nivelul respectiv. Şi în aceste cazuri, administrarea preparatelor cortizonice retard s-a soldat cu rezultate mulţumitoare.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ADMINISTRARE POSTOPERATORIE

- Preparate cortizonice cu durată lungă de acţiune – Betametazonă
  – sângerări postamigdalectomie când există edem postoperator uvulo-velar
- Preparate cu acţiune imediată – Hemisuccinat de Hidrocortizon
  – sângerări post-amigdalectomie

şoc ⇄ tromb alb

Tratamentul iniţiat specific în clinica noastră este reprezentat de administrarea postoperatorie de preparate cortizonice cu durată lungă de acţiune, care influenţează evoluţia pacientului. Amintim, de exemplu, sîngerările postamigdalectomie şi postadenoidectomie, în care edemul care se produce la nivelul vălului palatin şi poate fi influenţat prin administrarea de betametazonă, permiţând astfel respiraţia normală a pacientului.

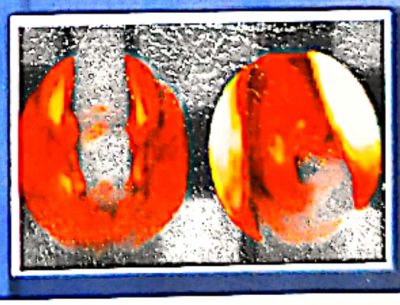
Un alt moment critic în evoluţia postoperatorie poate fi instituirea stării de şoc din cauza unor sângerări post-amigdalectomie.

Administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon (HHC) a avut un efect salutar la aceşti pacienţi.

– Hemisuccinat de Hidrocortizon 100-300 mg i.v.

edem → zone inextensibile → funcţionale-vitale

- intervenţii chirurgicale prin LSS
- montare canulă Montgomery
- extracţie corp străin esofagian



Experienţa vastă a clinicii noastre a generat un algoritm terapeutic particular: administrarea postoperatorie de hemisuccinat de hidrocortizon (HHC) pacienţilor la care s-a intervenit pe laringe sau esofag (edemul din aceste zone inextensibile poate periclita viaţa pacientului). Astfel, în laringoscopia suspendată, fie pentru o explorare endolaringiană, fie pentru o prelevare de biopsie sau o montare de canulă Montgomery în stenoze preexistente (aşa cum se vede în imagine), este bine să administrăm postoperator HHC injectabil, tocmai pentru a preveni accidentele. La pacienţii cu disfagie din cauza corpilor străini se administrează HHC pentru a reduce edemul format fie din cauza inclavării corpului străin, fie secundar manevrelor chirurgicale de extragere.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile corticoterapiei în otologie

Dr. Mihaela Negrilă
Institutul de Fono-Audiologie şi Chirurgie Funcţională O.R.L. „Prof. Dr. D. Hociotă", Bucureşti

INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI (CT) ÎN OTOLOGIE

Afecţiuni ale urechii externe
- otite externe difuze, eczema, psoriazisul

Afecţiuni ale urechii medii
- otită seroasă şi adezivă, otoreea tubară, cavităţi de evidare

Afecţiuni ale urechii interne
- surditatea brusc instalată, nevrite de cohlear, vestibular; comoţia labirintică, trauma sonoră, afecţiuni imunologice

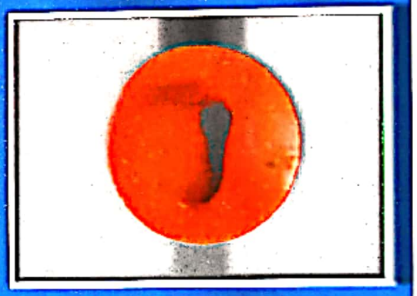
Alte afecţiuni
- paralizia de facial, nevrita de facial

Postoperator

În otologie, corticoterapia generală sau locală are o acţiune simptomatică şi nu acţionează asupra cauzelor afecţiunilor respective. Datorită efectului antiinflamator corticoizii intervin în etapa inflamatorie acută, scad riscul de complicaţii şi grăbesc vindecarea.

PATOLOGIA URECHII EXTERNE

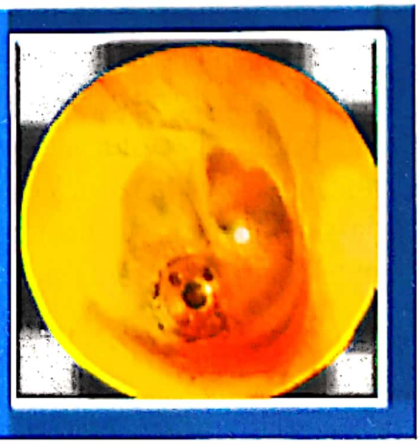
- Otita externă difuză
- Eczema
- Psoriazisul



Principalele indicaţii ale CT în patologia urechii externe sunt: otita externă difuză, eczema şi psoriazisul. Se administrează topice auriculare, de obicei asocieri corticoizi-antibiotic, de exemplu: gentamicina şi un corticoid cu acţiune locală, din clasele 3-4, cu acţiune mai slabă, care nu determină atrofierea epiteliului conductului auditiv extern. În plus, se pot realiza infiltraţii periauriculare cu betametazonă, instilaţii locale etc., de obicei în cazul otitelor externe cu evoluţie îndelungată.

AFECŢIUNI ALE URECHII MEDII

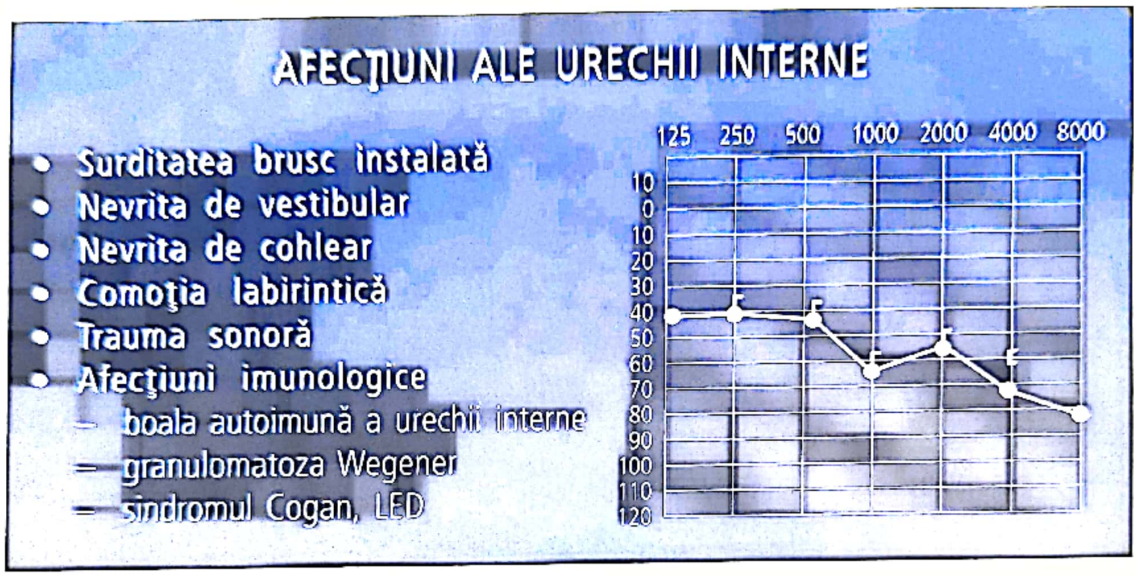
- Otita seroasă
- Otita adezivă
- Otoreea tubară
- Cavităţi de evidare



Scanned with OKEN Scanner

Otita seroasă cronică este determinată de acumularea de seromucozităţi la nivelul urechii interne, ca urmare a disfuncţiei tubare; tratamentul de elecţie constă în injecţii transtimpanale de hemisuccinat de hidrocortizon şi alfa chimotripsină, alături de alte manevre terapeutice. Şi în otita adezivă se practică acelaşi tratament. În otorea tubară se fac instilaţii auriculare cu hemisuccinat de hidrocortizon asociate cu un antibiotic fără potenţial ototoxic, iar în cavităţile de evidare se practică infiltraţii periauriculare cu dexametazonă.

S-a ridicat problema ototoxicităţii corticoizilor administraţi local în urechea medie. Sunt autori care au demonstrat că nu există nici un risc în această privinţă (Scade, Parker şi Ikeda).



În surditatea brusc instalată există mai multe ipoteze fiziopatologice; tratamentul trebuie instituit de urgenţă (urgenţă medicală) şi constă în asocierea de corticosteroizi, anticoagulante, vasodilatatoare şi neuroroborante. În clinica noastră se realizează de obicei între 5 şi 10 perfuzii endovenoase, în funcţie de importanţa pierderii auditive: redergin, hemisuccinat de hidrocortizon 1,5 mg/kg şi heparină 5000-15000 unităţi. În nici unul din studiile efectuate, cu sau fără cortizon, nu s-a putut demonstra care este mecanismul de acţiune al cortizonului în această afecţiune, iar recuperarea auzului este oricum imprevizibilă.

În nevrite (de nerv vestibular şi cohlear), tratamentul cortizonic este administrat pentru fenomenele acute, la 7-10 zile după ce a scăzut febra iar starea generală s-a ameliorat.

În afecţiunile imunologice ale urechii interne se administrează corticoterapie de lungă durată. Rezultatul tratamentului cortizonic administrat timp o lună este de altfel un argument în favoarea diagnosticului pozitiv al acestor afecţiuni. Schema preferată este prednison 1 mg/kg/zi, 4-6 luni, în doze descrescânde, până la o doză de întreţinere de 20 mg/zi care va fi menţinută timp de 1 an de la dispariţia simptomelor. CT instituită precoce permite o stabilizare a acestor boli, iar în unele cazuri permite chiar recuperarea auzului.

Scanned with OKEN Scanner

ALTE AFECŢIUNI

- **Paralizie facială**
  - **à frigore**
  - **post-zosteriană**
  - **postoperatorie**
- **Nevrită de facial**

Paralizia facială à frigore, de obicei unilaterală, este un diagnostic de excludere, după ce au fost eliminate cauzele traumatice, tumorale sau infecţioase. Corticoizii se administrează de rutină, chiar dacă studii recente sugerează că nu ar interveni în vindecarea bolii şi nu inflluenţează nici perioada de recuperare. În clinica noastră se utilizează aceeaşi schemă terapeutică ca şi în surditatea brusc instalată.

În concluzie, chiar dacă mecanismul de acţiune al corticoizilor (în special la nivelul urechii interne) nu este cunoscut, rezultatele utilizării lor sunt concludente.

Mai mult, omiterea CT în aceste situaţii ar fi o acuză pe care şi-ar aduce-o orice medic, mai ales în cazul unui eşec terapeutic.

Se poate spune că, în ciuda modului de utilizare adesea empiric, corticoterapia este un instrument valoros în mâinile practicianului, dacă acesta ştie cum să-l folosească.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ballenger J. and col – Diseases of the nose, throat, ear, head and neck. Lea and Febiger, 1991, Philadelphia, London.
2. Guibrancourt Y. Andrieu – Laryngites aigues de l'enfant. *Infections ORL de l'enfant.* Editions Vigot, Paris, 1990, 36
3. Isaacson G. and col – The otolaringology clinics of North America, 27, 5, 1994, WBSaunders Company, USA
4. Witmore RF, Muntz N, McGill TY and col – Pediatric otolaryngology, Thieme 2000, New York, Stuttgart.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

PEDIATRIE

COORDONATORI:
Prof. Dr. FLOREA IORDĂCHESCU
Conf. Dr. CORIOLAN ULMEANU

Metilprednisolonul în tratamentul purpurei trombocitopenice idiopatice (PTI)

Prof. Dr. Florea Iordăchescu, Dr. Mihaela Mihu,
Dr. Cristian Scurtu, Dr. Doiniţa Sfrijan
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii
„Marie Sklodowska Curie", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Introducerea corticoterapiei în practica medicală, începând din anii 1950 şi dezvoltarea ei ulterioară, reprezintă, foarte probabil, alături de realizarea vaccinurilor şi de antibioterapie/ chimioterapie, una din marile realizări ale biologiei, ale ştiinţelor medicale în particular, ca şi ale industriei chimico-farmaceutice, mai pe scurt ale cercetării fundamentale multidisciplinare.

Este greu să ne imaginăm astăzi, ce ar însemna terapia medicală modernă fără corticoterapie; pentru aceasta ar trebui să ne gândim ce ar însemna tratamentul, respectiv evoluţia şi prognosticul atâtor afecţiuni, din cele mai diverse specialităţi, fără corticoterapie: astmul bronşic, alte boli inflamatorii (precum cele de ţesut conjunctiv, musculare, intestinale), sindromul nefrotic şi alte boli renale, purpura trombocitopenică imunologică şi alte hemopatii, edemul cerebral din afecţiunile SNC (encefalite, unele meningite bacteriene), alergia/atopia în general etc.

De asemenea, extraordinare sunt şi varietăţile şi modalităţile numeroase de prezentare şi administrare, mereu mai adecvate tipului de patologie pentru care sunt prescrise, vârstei pacientului, ş.a.m.d.

Deşi în uz de aproape cinci decade, există încă un câmp vast de cercetare în domeniul corticoterapiei, privind mai ales vârsta pediatrică: noi indicaţii şi/sau scheme de administrare, efectele secundare şi evitarea acestora (îndeosebi asupra creşterii), evaluarea a ceea ce s-a obţinut până acum prin corticoterapie.

Toate acestea implică eforturi de cercetare, realizarea de studii cu valoare ştiinţifică, multicentrice – de făcut şi în ţara noastră; şi toate acestea vor însemna o terapie mai bună şi un viitor mai bun pentru atâţia şi atâţia pacienţi şi, în primul rând, pentru copii.

Prof. Dr. Florea Iordăchescu

Scanned with OKEN Scanner

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) este o afecţiune câştigată a copiilor şi adulţilor, caracterizată prin:

- manifestări hemoragice cutaneo-mucoase şi viscerale;
- număr scăzut de trombocite determinat de distrucţia extravasculară şi
- număr normal sau crescut de megakariocite în măduvă.

Purpura trombocitopenică idiopatică este principala cauză (>95%) de trombocitopenie izolată la copil. Scăderea numărului de trombocite în purpura trombocitopenică idiopatică se datorează distrugerii exagerate a plachetelor în periferie, fenomen legat de un proces autoimun, natura interacţiunii trombocit–anticorp rămânând sub semnul întrebării.

Răspunsul imun care conduce la distrucţia plachetelor ar putea fi schematizat astfel: apariţia iniţială a antigenului (Ag) asociat plachetelor (auto- sau alloAg); acesta este fagocitat de celula prezentatoare de Ag care iniţiază cascada imunităţii umorale sau celulare, incluzând producerea de anticorpi (Ac) specifici, limfokine, generarea de celule T citotoxice.

Aceşti Ac de tip Ig G se leagă, cu sau fără activarea complementului, de plachetele care le-au determinat formarea; trombocitele acoperite de anticorpi vor fi captate de sistemul reticulo-endotelial (SRE) splină, unde sunt distruse, cu apariţia trombocitopeniei.

Descoperirile recente în patogeneza PTI au reprezentat punctul de plecare în elaborarea strategiei terapeutice, deoarece în abordarea terapeutică a PTI la copil există şi în prezent o continuă dezbatere asupra necesităţii intervenţiei terapeutice şi, dacă aceasta se impune, asupra diferitelor alternative posibile.

Prima condiţie a unei terapii cu indicaţie precisă este **diagnosticul corect al PTI,** eliminând formele secundare care necesită în principal tratamentul bolii de bază; a doua condiţie este individualizarea formei clinice evolutive: acută sau cronică, existând diferenţe importante în tratamentul acestor 2 forme şi cunoscând că nici o modalitate terapeutică nu previne cronicizarea bolii.

Un alt element esenţial în strategia terapeutică a PTI este cunoaşterea **evoluţiei naturale** a acestei boli (remisie spontană în 80-90% din cazuri; mortalitate 0-1%) şi impactul variatelor modalităţi terapeutice asupra morbidităţii şi mortalităţii, deoarece există pericolul ca pacienţii să sufere mai mult din cauza tratamentului decât din cauza bolii.

Obiectivele tratamentului în ambele forme clinice de boală (acută şi cronică) constau în:

- prevenirea şi combaterea manifestărilor hemoragice severe
- sistarea autoagresiunii trombocitare, cu refacerea numărului de trombocite, care se realizează cu ajutorul unor măsuri generale comune şi al unor măsuri terapeutice specifice.

Decizia necesităţii intervenţiei terapeutice este dificil de luat, ştiind că nu există o relaţie strânsă între numărul plachetelor şi riscul de sângerare. Totuşi, pentru cei mai mulţi pacienţi sângerarea spontană nu apare decât la o trombocitopenie severă, motiv pentru care în indicaţiile terapeutice ne ghidăm în primul rând după **severitatea sindromului hemoragic** coroborată cu numărul scăzut de trombocite (<20.000 /mm^3).

Scopul principal al terapiei nu este în mod necesar obţinerea unui număr de plachete în limite normale, ci a unor valori **hemostatice** sigure pentru un pacient dat, cu un număr scăzut de efecte adverse şi la un preţ acceptabil.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurile terapeutice specifice se adresează sistării procesului imun de distrucţie plachetară, prin:

- limitarea producerii Ac antiplachetari,
- scăderea aderării Ac la trombocit şi
- inhibarea fagocitării plachetelor opsonizate în SRE.

Acestea se realizează cu ajutorul elementelor "tradiţionale" de tratament în PTI, şi anume: **corticosteroizi, imunoglobuline intravenoase, splenectomia.**

Fiecare din aceste metode rămâne controversată din cauza răspunsului nu întotdeauna predictibil, efectelor adverse şi costului considerabil.

Corticosteroizii reprezintă cea mai ieftină şi mai utilizată metodă terapeutică în PTI.

Mecanismul de acţiune al corticosteroizilor

- stabilizarea membranei endoteliale, crescând rezistenţa capilară, prin inhibarea sintezei PGE_2 de către celulele endoteliale şi prin creşterea secreţiei de fibronectină. Acest efect rapid explică scăderea semnelor clinice de sângerare înaintea creşterii numărului de plachete şi, prin urmare, diminuarea riscului de apariţie a hemoragiilor;
- efectul imunosupresiv, prin scăderea producţiei de Ac antiplachetari şi prin micşorarea afinităţii acestora pentru Ag membranare trombocitare, crescând numărul de trombocite;
- blocarea SRE prin inhibarea fagocitării plachetelor opsonizate, crescându-le durata de viaţă.

Numeroase studii din literatură au încercat să determine eficacitatea corticosteroizilor: prednison, metilprednisolon, dexametazonă în tratamentul PTI, comparând rezultatele acestora asupra sistării trombocitopeniei, apariţiei remisiunilor totale, a efectelor secundare şi asupra costului terapiei.

Pornind de la aceste analize, am efectuat un **studiu retrospectiv** privind eficacitatea schemelor terapeutice folosite într-un număr de 118 cazuri de PTI diagnosticate în Clinica de Pediatrie a Spitalului "Marie Sklodowska Curie" în perioada 1 ian. 1992 – 31 dec. 2001.

Incidenţa formelor clinico-evolutive în lotul studiat a evidenţiat un procent de 69,5 (82 cazuri) PTI acută şi 30,5 (36 cazuri) de PTI cronică.

Totuşi, la debutul unei PTI este dificil de stabilit forma evolutivă (acută sau cronică), motiv pentru care, **la debut**, atitudinea terapeutică a fost dictată de severitatea sindromului hemoragic (risc de hemoragie ameninţătoare de viaţă) şi a trombocitopeniei.

Riscul hemoragic crescut, evidenţiat prin prezenţa unei purpure umede hemoragice pe mucoasele bucală, conjunctivală, nazală, digestivă, renală, coroborată cu un număr de trombocite $<20.000/mm^3$, a impus un tratament de urgenţă cu corticosteroizi, IgG i.v., până la oprirea sângerării sau până la atingerea unui nivel hemostatic al numărului de plachete ($>25\text{-}30.000/mm^3$).

Scanned with OKEN Scanner

Modalităţile terapeutice folosite în formele hemoragice severe în debutul PTI în 44 de cazuri sunt ilustrate în tabelul I:

TERAPIE	Total	Total %	RT	RC	PT
HHC i.v. + PND	8	18,8	1	3-36,8%	4
MP i.v.	16	36,3	4	11-67%	1
MP i.v. + PND	5	11,36	4	–	1
Ig G i.v.	3	6,8	2	–	1
Ig G i.v. + MP	3	6,8	–	3-100%	–
MP i.v. + Ig G i.v.	3	6,8	2	1-33,3%	–
MP oral	6	13,63	1	4-66%	1
TOTAL	44	37,28	14-31,8%	22-50%	8-18,18%

Tabel I. Modalităţi terapeutice în formele severe de PTI la debut

REZULTATE

Administrarea hemisuccinatului de hidrocortizon (HHC) i.v. în doză de 10-20 mg/kg corp s-a efectuat în primele 2-3 zile, când starea pacientului era gravă (nu tolera medicaţia orală), urmată fiind de o cură de prednison oral, în doză de 1-2 mg/kg corp, 14-21 de zile.

Cu această schemă terapeutică s-a obţinut o remisiune completă şi durabilă în 3 cazuri – 36,8%, toate fiind forme acute de PTI.

În celelalte cazuri, datorită menţinerii trombocitopeniei, s-a impus folosirea altor scheme terapeutice: Metilprednisolon (MP) i.v. puls-terapie în 16 cazuri.

Dozele mari de MP i.v. (20-30 mg/kg corp/zi în puls-terapie au fost mai eficiente, obţinându-se sistarea fenomenelor hemoragice după primele 24-36 de ore şi creşterea numărului de trombocite după 72 de ore, chiar cu revenirea la normal (>150.000/mm^3) după 4-5 zile.

Schemele folosite au fost 30 mg/kg corp/zi timp de 3 zile sau 20 mg/kg corp/zi x 4 zile sub controlul TA şi glicemiei, în PEV scurte de 60 de minute.

Din cele 16 cazuri – 36,3%, s-au obţinut RC în 11 cazuri – 67%, toate fiind forme acute de PTI.

În restul de 5 cazuri – 31,2%, persistenţa trombocitopeniei sau recăderea la întreruperea tratamentului cu MP i.v. au impus asocierea terapiei cortizonice orale în doză de 2 mg/kg corp/zi, obţinându-se numai remisiuni temporare în 4 cazuri, într-un caz persistând trombocitopenia cu valori de 35.000-50.000/mm^3, dar fără fenomene hemoragice. Toate aceste cazuri în evoluţie s-au dovedit a fi forme cronice de PTI.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia formelor de **metilprednisolon oral**, cu biodisponibilitate de 100%, a permis folosirea lor în 6 cazuri. Ele şi-au dovedit eficacitatea superioară, obţinându-se RC în 4 cazuri – 66,6%, toate PTI acute, celelalte 2 cazuri fiind forme cronice de PTI.

Dozele de MP oral folosite au fost de **40 mg/kg corp/zi** timp de **7 zile**. Iniţial, numărul mare de tablete, de ordinul a 100-150 tb/zi (1 tb = 4 mg) a îngreunat administrarea, apariţia tabletelor de 16 şi 32 mg fiind de un real folos, deoarece a permis fracţionarea dozei zilnice în 2-3 administrări, toate în cursul dimineţii, sub protecţie cu pansament gastric. Toleranţa digestivă a fost bună, eficacitatea asupra sindromului hemoragic a fost rapidă (în 2 zile), iar numărul de trombocite a crescut semnificativ după 3-5 zile. Sevrajul s-a putut efectua în 2 zile, fiind posibilă chiar întreruperea bruscă, fără efecte secundare asupra TA, glicemiei.

În 3 cazuri, după administrarea MP i.v. timp de 4 zile, menţinerea trombocitopeniei sub 20.000/mm^3, precum şi reapariţia fenomenelor hemoragice au impus folosirea IgG i.v. în doză de 400-500 mg/kg corp/zi, în administrare unică, pe baza celor 2 mecanisme importante de acţiune a Ig G i.v., acela de „splenectomie medicală" şi cel de supresie a sintezei de autoAc.

Într-un singur caz de PTI acută am obţinut RC, în celelalte 2 cazuri numai RT, ele dovedindu-se forme cronice de PTI.

În 3 cazuri, administrarea MP oral în doză de 40 mg/kg corp/zi timp de 7 zile, după administrarea prealabilă de IgG i.v. în doză de 0,8 g/kg corp/zi a condus la apariţia RC.

CONCLUZII

Concluzionând datele obţinute din acest studiu, reţinem:

- Efectul favorabil cu obţinerea **RC în 22 de cazuri** (50%) în care am folosit preparate cortizonice, toate fiind forme acute de PTI;
- În celelalte **22 de cazuri** (50%) în care am obţinut fie **RT – 14** (31,8%) fie **PT – 8 cazuri** (18,18%) s-a dovedit încadrarea lor în forme cronice ale PTI, cu recăderi multiple.

Terapia cortizonică nu a scăzut durata trombocitopeniei şi nu a prevenit cronicizarea ei.

Dozele mari şi prelungite de corticosteroizi au condus la perpetuarea trombocitopeniei, depresia producţiei plachetare şi apariţia efectelor secundare unei corticoterapii prelungite (retardul creşterii, osteoporoză, hipertensiune arterială, retenţie hidrosalină, acnee).

Folosirea MP i.v. în puls terapie sau a MP oral a avut efecte imediate de sistare rapidă a fenomenelor hemoragice, de creştere a numărului de trombocite după 2-3 zile şi a dus la apariţia remisiunilor complete şi durabile în formele de PTI cu risc hemoragic crescut.

Durata scurtă a tratamentului (4-7 zile) şi a spitalizării, ca şi raportul cost/eficienţă impun folosirea acestui tratament.

Singura contraindicaţie majoră ar fi prezenţa unui sindrom hemoragic marcat în care nu putem efectua mielograma şi avem dubii asupra diagnosticului de PTI.

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz ar fi indicat tratamentul cu o doză unică de IgG i.v. de 0,8 g/kgc/zi, mielograma, apoi 7 zile de MP oral sau MP i.v.

Costul ridicat al unei terapii cu IgG i.v., precum şi eficacitatea temporară, dar rapid favorabilă în majoritatea cazurilor au impus folosirea cu reticenţă a acestei ultime metode terapeutice.

Comparând rezultatele obţinute cu MP i.v. sau oral asupra:

- sistării fenomenelor hemoragice după primele 24-36 de ore
- creşterii numărului de trombocite după 2-3 zile
- obţinerii remisiunii totale şi definitive
- efectelor secundare (nesemnificative)
- duratei scurte de spitalizare, cu un cost acceptabil al tratamentului, opiniem pentru folosirea MP în tratamentul formelor acute de PTI cu risc hemoragic crescut.

În formele cronice de PTI, majoritatea copiilor au trombocitopenie moderată, nu sângerează şi nu necesită tratament specific, ci doar urmărire şi măsuri comune pentru prevenirea hemoragiilor.

Copilul cu PTI cronică şi trombocitopenie severă este un pacient adesea frustrat, iar îngrijirea lui este o adevărată provocare pentru clinician. În această eventualitate rară, numărul de plachete este mai mic de 10.000/mm³, existând riscul de hemoragie severă după traumatisme minore, ca şi cel al sângerărilor spontane, neaşteptate şi al hemoragiei intracraniene, complicaţie rară, dar posibilă.

În aceste forme sunt de preferat spitalizările de scurtă durată (5-7 zile) şi tratamentul parenteral sau oral cu MP unei spitalizări lungi (2-3 luni), deoarece s-a demonstrat că prednisonul nu scade trombocitopenia, nu previne cronicizarea, din contră, se citează cazuri în care a prelungit evoluţia, cu apariţia efectelor secundare.

PTI CRONICĂ (36 de cazuri)

TERAPIE INIŢIALĂ	Total	RC	RT	PT
MP i.v.	8	–	6	2
PND + MP i.v.	9	2	4	3
Ig G + MP oral	3	1	1	1
	20-55%	3- 15%	11-55%	6 –30%

Tabel II. Metilprednisolonul în tratamentul PTI cronice

În continuare, puls-terapia cu MP i.v. sau oral este un tratament de urgenţă în formele severe hemoragice şi trombocitopenice în care sistarea rapidă a fenomenelor hemoragice şi creşterea numărului de trombocite sunt stringente, atât în formele acute de PTI – eficacitate 92%, cât şi în cele cronice, cu recăderi multiple, dar cu remisiuni temporare.

Scanned with OKEN Scanner

Locul corticoterapiei în tratamentul artritei reumatoide juvenile (ARJ)

Prof. Dr. Mircea Maiorescu, Dr. Mariana Ştefan
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii
„Marie Sklodowska Curie", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAŢII GENERALE

Definiţie: Artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) denumeşte un grup de boli caracterizate prin sinovită cronică cu manifestări extraarticulare.

Etiopatogenie:

- Boală multisistemică ce apare pe un fond genetic susceptibil, ca reacţie la un factor necunoscut;
- Ca urmare, se produce inflamaţia sinovială de tip exudativ şi proliferativ, în procesul inflamator un rol esenţial având citokinele proinflamatorii (IL1, IL8, TNFα etc.).

Fiind o boală de etiologie necunoscută, tratamentul a fost îndreptat spre mecanismul patogenic.

Tratament

Corticoterapia (CT) a fost iniţial considerată ca un miracol în îngrijirea bolnavului cu ARJ, dar folosirea prelungită a corticoizilor a fost limitată de:

- severitatea şi
- frecvenţa reacţiilor adverse.

Trebuie menţionat că glucocorticoizii (GC) nu modifică evoluţia naturală a ARJ. Folosirea lor în tratamentul acestei boli s-a bazat pe efectele marcate antiinflamatorii şi imunosupresive.

Efectele GC

- Antagonizarea diferenţierii macrofagelor
- Inhibarea aderării neutrofilelor la celulele endoteliale
- Inhibarea degranulării mastocitelor
- Scăderea permeabilităţii vasculare
- Suprimarea proliferării fibroblaştilor
- Alterarea proliferării celulelor T

Efectul antiinflamator se manifestă prin:

- afectarea sintezei PG prin blocarea fosfolipazei A2 şi inhibarea sintezei metaboliţilor acidului arahidonic.

Secreţia endogenă de steroizi urmează un ritm circadian cu un maxim în cursul dimineţii. Administrarea steroizilor, atât a celor parenterali, cât şi a celor orali, în cursul dimineţii poate

Scanned with OKEN Scanner

diminua complicaţiile corticoterapiei (infecţii, suprimarea corticosuprarenalei, afectarea creşterii). Aceeaşi limitare a efectelor nedorite se obţine şi prin administrarea lor **intermitentă**.

Elanul folosirii corticoizilor în tratamentul ARJ a fost deosebit în perioada anilor '70, dar efectele nedorite au dus la **limitarea utilizării** lor în situaţii foarte bine definite.

În prezent, folosirea GC are **indicaţii stricte** în tratamentul ARJ.

INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI ÎN ARJ
- în forma sistemică a ARJ
- ca terapie locală:
  a) intraocular – când uneori se asociază şi cu administrarea generală
  b) intraarticular – în formele mono/oligoarticulare.

Dintre preparatele cortizonice existente, le citãm în continuare pe cele mai folosite în terapia pediatrică.

Prednisonul
- cel mai folosit preparat
- 5 mg prednison = 25 mg hidrocortizon sau 25 mg cortizon administrat oral.
- metabolizat la nivelul ficatului prin hidrogenare →forma activă prednisolon.
- durată de acţiune mai mare decât a corticoizilor naturali →avantaj în tratamentele prelungite.
- dozele utilizate: 1-2 mg/kgcorp/zi

Prednisolon = forma biologic activă a prednisonului (0,1-2 mg/kgcorp/zi).

Metilprednisolonul
- Metilprednisolon succinat de sodiu (Solu–Medrol) – forma cea mai des utilizată în pediatrie, pentru că se poate administra i.v.
- Metilprednisolon oral (Medrol).

Un alt preparat de sinteză, derivat din molecula de ACTH este:

Tetracosactid
- acţionează prin stimularea producţiei endogene de corticosteroizi
- 1 mg Tetracosactid = 100 ui ACTH

MATERIAL ŞI METODĂ

În cadrul Clinicii de Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii "M.S.Curie" corticoterapia s-a utilizat în tratamentul formelor sistemice de ARJ şi în formele de ARJ care aveau afectare oculară (oligo/pauciarticulare, mai rar poliarticulare).

Formele sistemice de ARJ au fost reprezentate de un număr de 23 de cazuri dintr-un lot de 200 ARJ, studiate în perioada anilor 1991-2000, însemnând 11,5% din totalul ARJ; din cei 23 de copii, 8 au fost fete şi 15 băieţi, cu vârste cuprinse între 1,1 ani şi 15,8 ani. Din punct de vedere evolutiv, 9 dintre ei au avut o evoluţie monociclică, 13 o evoluţie policiclică şi 1 evoluţie neremitivă.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL POZITIV AL ARJ – FORMA SISTEMICĂ

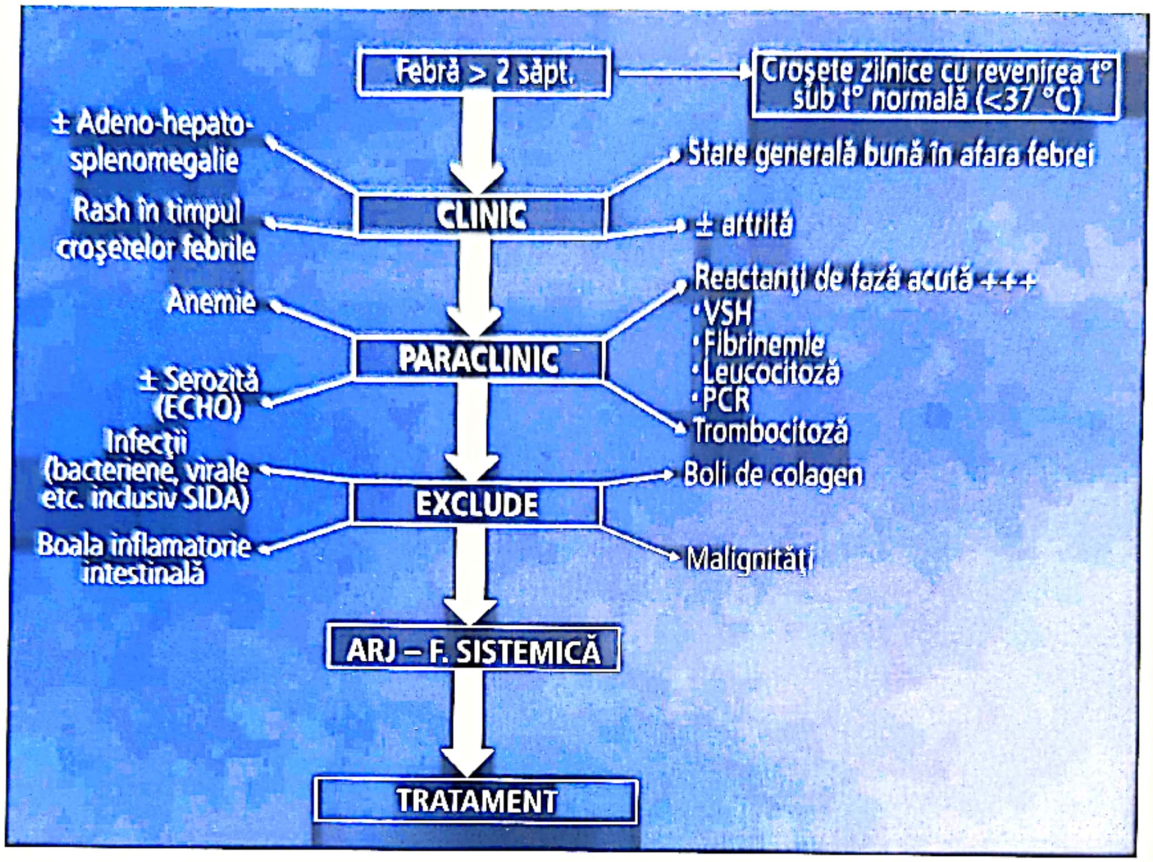


Fig. 1. Algoritm de diagnostic în ARJ – forma sistemică

Diagnosticul pozitiv al ARJ forma sistemică este un diagnostic dificil, ce impune practic diagnosticul diferenţial al stării febrile cu o durată mai mare de 2 săptămâni.

Caracteristicile febrei din forma sistemică a ARJ sunt croşetele febrile zilnice, însoţite de erupţia tegumentară specifică şi revenirea (după croşetul febril) temperaturii la valoarea normală şi chiar sub normal. O altă caracteristică a stării febrile este aceea a stării generale pe care o prezintă copilul în afara febrei – starea generală este bună, pacientul nu pare bolnav.

În final, diagnosticul este unul de excludere a tuturor cauzelor de stare febrilă (vezi fig.1).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL ARJ – FORMA SISTEMICĂ

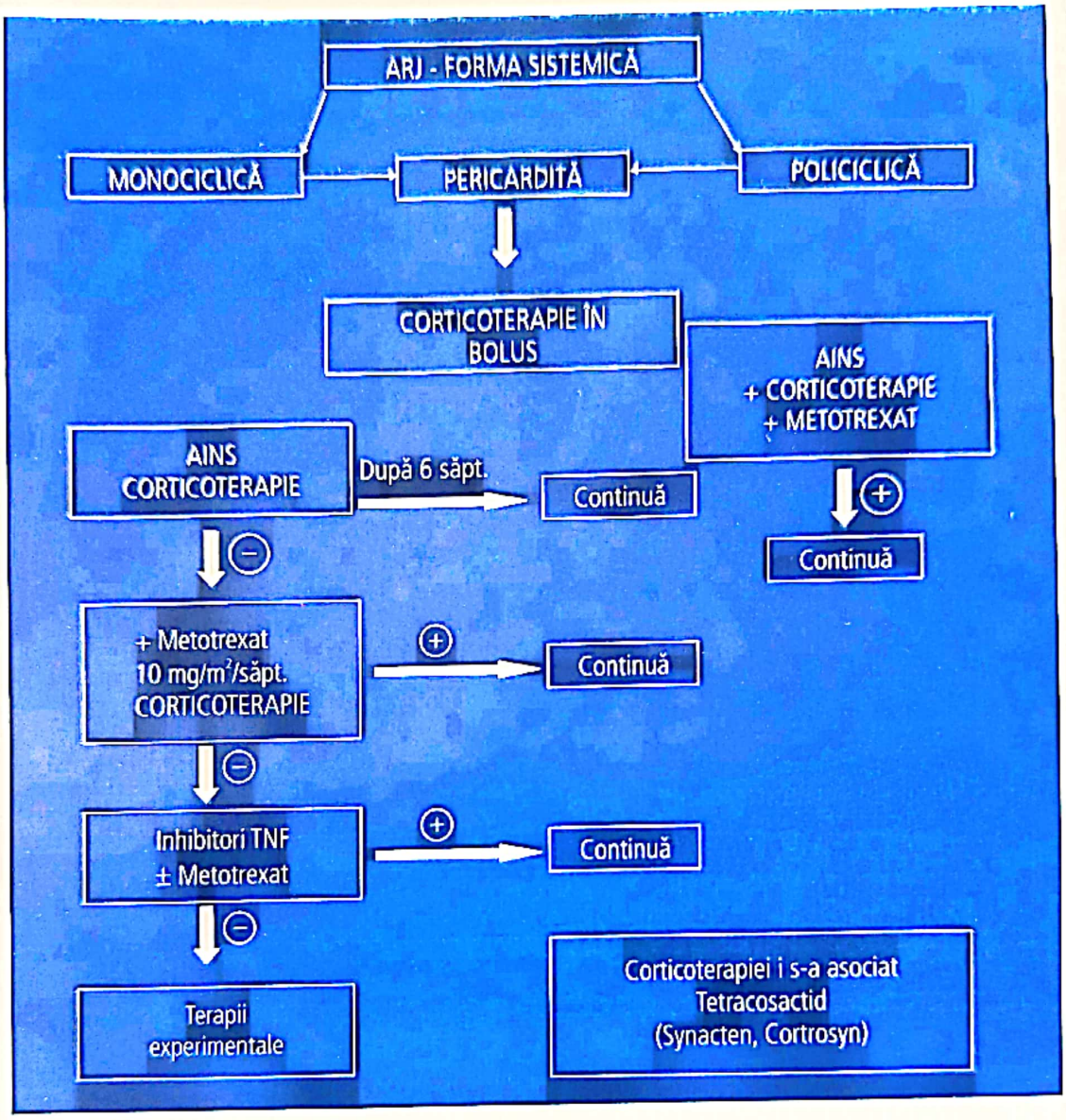


Fig. 2. Algoritm de tratament în ARJ – forma sistemică

Deoarece nu putem şti de la debutul formei sistemice de ARJ ce evoluţie va urma, tratamentul se face pas cu pas. Dacă se asociază de la început cu serozită, tratamentul se face cu corticoterapie în puls cu MP; ulterior se asociază AINS corticoterapiei, cu intenţia de a scădea doza de cortizon sau de a trece la administrarea sa intermitentă.

Dacă răspunsul terapeutic e favorabil, se continuă tratamentul.

În cazul răspunsului nefavorabil, corticoterapiei i se va asocia Metotrexat (MTX), ca medicaţie de linia a doua, iar cortizonicele se administrează în regim altern. Dacă nici această schemă terapeutică nu dă rezultate, se încearcă inhibitorii de TNFα, asociaţi de această dată cu MTX.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul favorabil impune continuarea tratamentului; cel nefavorabil duce în ultimă instanţă la introducerea terapiei experimentale, adică a transplantului de celule stem.

De menţionat faptul că, pe toată durata corticoterapiei, se asociază acesteia administrarea Tetracosactidului (Synacten, Cortrosyn), cu scopul evitării suprimării corticosuprarenalei (vezi şi fig.5).

Efectele secundare ale corticoterapiei

Numărul cazurilor de ARJ (pauciarticulare şi poliarticulare), care au avut prindere oculară a fost de 6 în cadrul formei pauciarticulare şi de 2 la cei cu forma poliarticulară, în total 8 copii.

Pentru forma sistemică, tratamentului cortizonic i s-a asociat medicaţia de linia a 2-a, reprezentată prin săruri de Au sau Metotrexat.

Doza de cortizon dată iniţial în administrare zilnică a fost de 1-2 mg/kgc/zi, în doze divizate, pentru ca ulterior, în măsura în care se instalează efectul terapeutic, să fie administrată la ora 9 dimineaţa, după aceea trecându-se la regimul de administrare discontinuu.

Pentru a diminua simptomatologia apărută în zilele fără cortizon, copiii primeau în acea zi AINS.

Cu toate că prednisonul administrat acestor copii a fost dat în regim discontinuu şi conform ritmului circadian, el a creat corticodependenţă, deoarece terapia a fost de lungă durată.

Corticodependenţa a fost unul dintre efectele cel mai de temut. Orice tentativă de "înţărcare" readucea pe prim plan simptomatologia anterioară; pentru a anihila corticodependenţa, scăderea dozei de cortizon şi scoaterea lui din schema terapeutică au necesitat un timp foarte lung şi ajutorul Tetracosactidului.

Tetracosactidul s-a administrat la interval de 7-10 zile şi, pe măsură ce doza de cortizon primită scădea, se mărea intervalul dintre 2 administrări de Tetracosactid.

Toate efectele secundare ale schemelor terapeutice aplicate formelor sistemice de ARJ au fost dominate de cele datorate corticoterapiei.

Unele dintre efectele secundare apărute ca urmare a corticoterapiei de lungă durată sunt enumerate în tabelul III:

Efect secundar	Nr. copii	%
Corticodependenţa	5	21
Semne de hipercorticism: facies lună plină, hipertricoză, vergeturi etc.	10	45
Dureri abdominale	1	4,3
Tahicardie	1	4,3
Hipertensiune arterială	1	4,3
Hipocalcemie	1	4,3
Hiperglicemie	1	4,3
Miopatie cortizonică	2	8,6
Încetinirea creşterii în înălţime	5	21

Tabel III. Efecte secundare ale corticoterapiei

Scanned with OKEN Scanner

De menţionat faptul că în statistica noastră **nu sunt semnalate** ca efecte secundare corticoterapiei:
- cataracta;
- necroza aseptică;
- fracturile.

Există studii recente (Kimura Y et al, 2001) care arată că administrarea cortizonului, chiar în formele severe de boală, se face de la început în regim discontinuu; acest mod de administrare împiedică în mare măsură apariţia efectelor secundare. Kimura şi col. au urmărit 20 de pacienţi cu formă sistemică de ARJ, ce aveau vârste cuprinse între 1,2 ani şi 18,6 ani şi care au primit corticoterapie în regim discontinuu de la început.

Studiul a arătat eficienţa şi siguranţa acestui mod de administrare, care controlează excelent manifestările bolii, fără toxicitate importantă.

Nouă din cei 20 de copii urmăriţi de Kimura au primit corticoterapie **în regim discontinuu** pe o perioadă de **3-8 ani**. Autorii menţionează ca efecte secundare corticoterapiei:
- cataracta la 1 pacient;
- fisura vertebrală la 1 pacient;
- necroza vasculară la 1 pacient.

În formele ameninţătoare de viaţă ale afectării sistemice din ARJ, literatura consideră că steroizii trebuie folosiţi **fără ezitare** în doze mari sau în "puls- terapie"(terapia în bolus).

Metilprednisolonul este medicamentul de elecţie, fiind administrat în doză de 10-30 mg/kg/puls cu max. 1g în PEV, timp de 2-3 ore, cu monitorizarea temperaturii, alurii ventriculare, ritmului respirator şi tensiunii arteriale. Urmărirea copilului din punct de vedere al parametrilor enumeraţi anterior se face şi după terminarea administrării, timp de 24 de ore.

Un studiu efectuat de Di Girolamo şi col. a arătat necesitatea monitorizării atente a pacienţilor ce primesc Metotrexat şi puls-terapie pentru **infecţii oportuniste**, riscul apariţiei acestora fiind mult mai mare la cei cu tratament cortizonic „în puls".

TRATAMENTUL LOCAL INTRAARTICULAR ÎN ARJ

A doua indicaţie majoră a corticoterapiei în ARJ o reprezintă administrarea steroizilor local, intraarticular sau ocular.

Administrarea intraarticulară a steroizilor la copiii cu forme pauciarticulare de ARJ are ca rezultat prelungirea perioadei de acalmie a bolii; unele studii arată că remisia a fost de 6 luni în 70% din cazurile tratate cu steroizi intraarticular pentru articulaţia genunchiului; alte studii au arătat o durată mai mare de 12 luni în 50% din cazuri.

Preparatul cortizonic folosit pentru administrarea intraarticulară, cu efect benefic mai prelungit decât Metilprednisolonul, este **Triamcinolonul hexacetonid**. Administrarea cortizonului intraarticular se face în forme mono/pauciarticulare care nu răspund la terapia cu AINS; de asemenea, în forma poliarticulară de ARJ, cu una sau câteva articulaţii mari prinse şi care nu a răspuns favorabil la terapia cu AINS şi/sau la medicaţia de linia a 2ª (vezi fig.3). Doza de Triamcinolon hexacetonid este de 20-40 mg pentru articulaţiile mari şi pentru un timp limitat de cel mult 3 ori/an şi cel mult 3 ori/aceeaşi articulaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3. Algoritm de tratament intraarticular (I.A.) în ARJ

În administrarea intraarticulară, AINS se dau de la început, se insistă asupra efectelor lor, e nevoie de timp ca acestea să se instaleze, apoi se introduce medicaţia de linia a doua şi dacă nici aceasta nu are efect, se recurge la CT intraarticulară.

TRATAMENTUL AFECTĂRII OCULARE ÎN ARJ

Cea de-a doua indicaţie a administrării locale a corticoizilor este **afectarea oculară.**

În iridociclită, administrarea corticoizilor se face sub formă de picături de Dexametazonă sau Metilprednisolon împreună cu un agent midriatic pentru a preveni sinechiile posterioare (vezi fig.4). Unele cazuri necesită administrarea corticoizilor injectabili subtenon, ca şi suplimentarea corticoterapiei pe cale generală (prednison, în doze obişnuite şi în regim altern). Tratamentul afectării oculare trebuie făcut de către un oftalmolog cu experienţă, în strânsă legătură cu pediatrul reumatolog.

Terapia cortizonică în ARJ trebuie condusă cu mult discernământ, din cauza multiplelor efecte secundare, şi numai în cazuri bine stabilite.

Situaţiile care impun necesitatea corticoterapiei sunt **forma sistemică a ARJ, afectarea oculară şi, uneori, forma oligo/pauciarticulară.**

În situaţiile enumerate, corticoterapia trebuie folosită **fără ezitare şi în doze eficiente,** iar modul de administrare trebuie să fie **discontinuu,** pentru a diminua efectele secundare şi **pentru a nu transforma cortizonul dintr-un aliat în lupta cu boala, într-un duşman** la fel de periculos că boala însăşi.

Scanned with OKEN Scanner

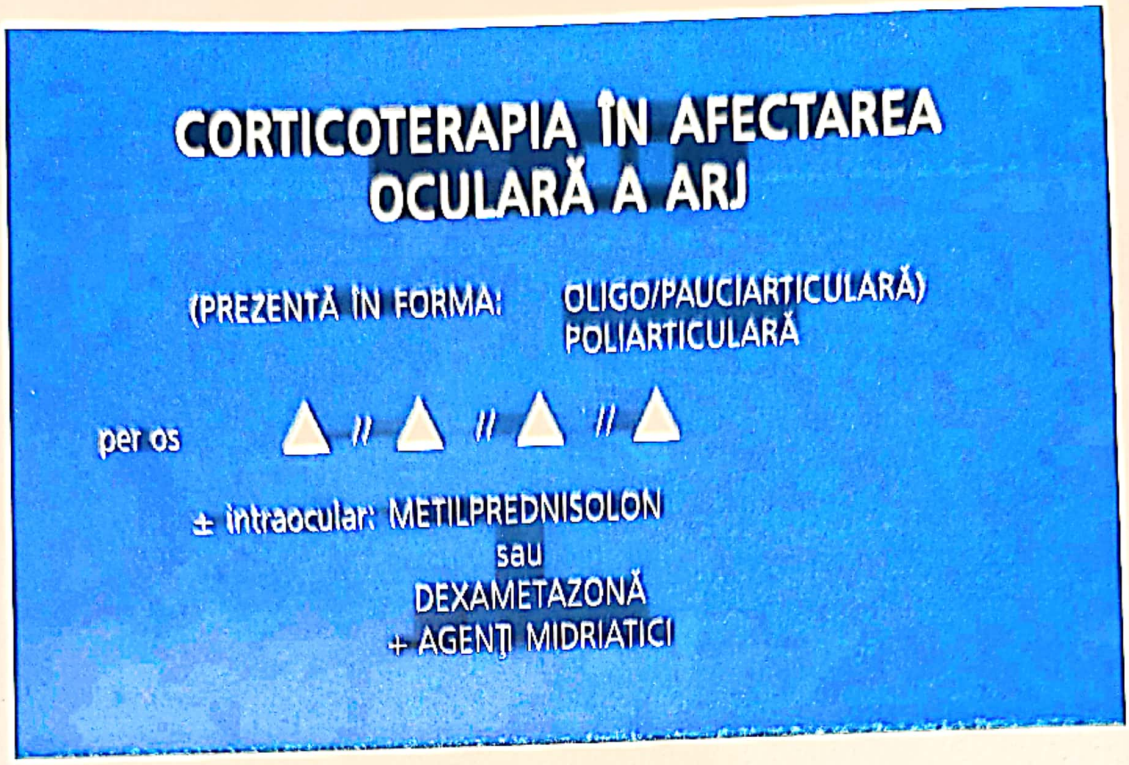


Fig. 4. Algoritm de tratament al afectării oculare în ARJ

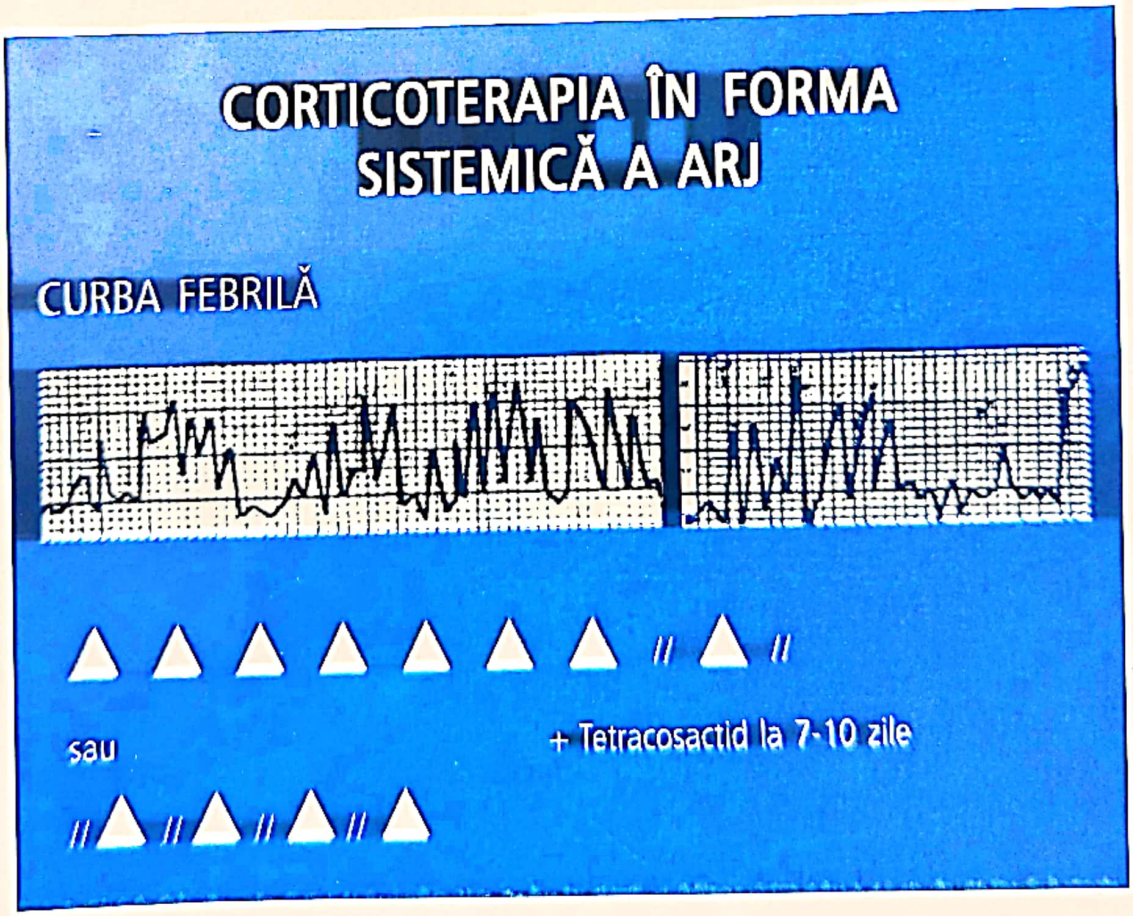


Fig. 5. Algoritm de tratament al ARJ – forma sistemică

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii în practica pediatrică de urgenţă

Conf. Dr. Coriolan Ulmeanu
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii
„Grigore Alexandrescu", Bucureşti

1. Şocul anafilactic şi alergia mediată de Ig E.
2. Laringita acută subglotică şi epiglotita flegmonoasă.
3. Criza de astm şi exacerbările.
4. Bronşiolita acută.
5. Meningita bacteriană.
6. Purpura Hennoch Schönlein.
7. Neutropenia.

Corticoterapia (CT) de scurtă durată, noţiune ce se impune în practica pediatrică de urgenţă, înseamnă folosirea CT i.v. sau p.o. pe o perioadă scurtă (10-14 zile), urmată de întreruperea bruscă a administrării. Avantajul major este că axul corticotrop îşi regăseşte rapid funcţia normală, efectele secundare fiind extrem de rare.

În patologia pediatrică de urgenţă se impun preparatele de tip metilprednisolon şi dexametazonă.

Terapia de scurtă durată este folosită mai ales pentru efectul său antiedematos şi antiinflamator. Doza obişnuită pentru a obţine aceste efecte poate fi de 0,5-2 mg/kg corp/zi administrată intravenos la fiecare 6 sau 12 ore. Tratamentele de urgenţă cu corticoizi pot fi oprite brusc, fără risc.

PARTICULARITĂŢI FARMACOLOGICE PEDIATRICE

În pediatrie, glucocorticoizii sunt folosiţi pentru:

a) efectele antiinflamatorii – beneficiul terapeutic cel mai important
b) efectele imunosupresive
c) înlocuirea terapeutică în insuficienţele de secreţie a glandelor corticosuprarenale.

Efectele antiinflamatorii se obţin:

- direct, prin inhibiţia migrării leucocitelor şi a procesului de fagocitoză
- scăderea lizei mastocitelor, stabilizarea permeabilităţii capilarelor
- inhibiţia fosfolipazei A2, a transcripţiei anumitor citokine: IL 1, interferoni, TNF etc., care ulterior antrenează diminuarea sintezei prostaglandinelor, leucotrienelor şi PAF – factorului de activare plachetară, implicaţi în fazele inflamaţiei.

Pulsterapia presupune administrarea unor doze masive de corticoizi (10-30 mg/kg sau 1g/m^{2}sc). Cel mai frecvent folosit este metilprednisolonul, timp de 3-5 zile, în pulsuri de câte 30 min.

Acţiunea rapidă şi doza mare se pare că induc benefic asocierea efectelor antiinflamatorii şi imunologice.

Scanned with OKEN Scanner

GHID PENTRU TERAPIA CU CORTICOSTEROIZI ÎN CURĂ SCURTĂ ÎN PEDIATRIE

1. Cura scurtă este definită de folosirea timp de 10-14 zile a preparatelor de fază acută, urmată de oprirea bruscă a acestora.
2. Dacă terapia durează mai mult de 10 zile, se cere scăderea rapidă a dozei sau oprirea bruscă a terapiei în 3-4 zile.
3. Corticoizii de fază acută sunt toleraţi foarte bine în episoadele acute inflamatorii sau alergice. Nu vor fi folosiţi în bolile infecţioase. Ei sunt cei folosiţi în urgenţe.
4. Corticoizii pot fi prescrişi, conform ritmului circadian, în doză unică la ora 8:00. După administrarea de prednisolon 1 g/m²/zi timp de 1-3 zile, nivelul de cortizol plasmatic rămâne timp de 48 de ore la acelaşi nivel, după care revine la valorile anterioare.
5. La copii, glucocorticoizii influenţează rata creşterii, ei putând fi administraţi în regim alternativ.
6. Terapia de scurtă durată cu corticosteroizi presupune monitorizarea următorilor parametri: greutate, tensiune arterială, stare psihică, nivel seric de potasiu şi glicemie. Echivalenţa dozelor de cortizon este următoarea:
   5 mg prednison = 5 mg prednisolon
   4 mg metilprednisolon = 20 mg hidrocortizon
7. Important pentru cost/eficienţa terapiei este tendinţa de a prescrie aceeaşi doză la 4 ore sau la 6 ore, fără a ţine seama de timpul de înjumătăţire, ceea ce duce la suprimarea axului hipotalamo-hipofizar, cu consecinţe nefaste în ce priveşte apărarea antiinfecţioasă a pacienţilor.

Din punct de vedere al potenţei efectului antiinflamator, corticoizii se clasifică în:

Corticoizi cu potenţă mică	Cortizon Hidrocortizon	Acţiune scurtă. Efect la 2 ore şi timp de înjumătăţire 8-12 h
Corticoizi cu potenţă intermediară	Metilprednisolon Prednison Prednisolon Triamcinolon	Acţiune intermediară. Timp de înjumătăţire de 12-36 h
Corticoizi cu potenţă mare	Dexametazona Betametazona	Acţiune lungă. Timp de înjumătăţire de 36-54 h
Corticoizi cu potenţă foarte mare	Clobetazol Furoat de mometazonă gen. III	

Atenţie la preparatele cu T½ lung, în special la dexametazonă, care au o puternică acţiune inhibitorie asupra axului hipotalamo-hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

ŞOCUL ANAFILACTIC ŞI ALERGIA MEDIATĂ DE IGE

Şocul anafilactic apare după sensibilizări prealabile, cel mai frecvent în următoarele situaţii:
- după înţepătura de albine;
- alergie la antibiotice de tipul betalactaminelor;
- produşi de contrast iodaţi, amidopirina, barbiturice;
- dextran, gelatine, seruri, hormoni, vaccinuri, gamaglobuline;
- alergia la proteina din laptele de vacă sau de soia.

Sunt alergii legate de Ig E. Acestea, mai ales cele specifice, nu se pot doza.

În pediatrie, **alergia la proteina din laptele de vacă sau de soia** se exprimă clinic după câteva secunde sau ore de la absorbţie şi se poate manifesta ca:
1. moarte subită
2. accese de paloare, diaree sanguinolentă, vărsături, dureri abdominale, dispnee, urticarie gigantă, asociată uneori cu eczemă atopică.

Tratament

Tratamentul de urgenţă în şocul anafilactic are două mijloace importante:
- **adrenalina** soluţie 1/1000 (1 ml = 1 mg) – 0.2-0.5 ml, dizolvată în 10 ml ser fiziologic sau 25 ml ser glucozat 5%.
- **umplerea patului vascular:** 500 ml ser fiziologic, rapid la pompă.

Şocul anafilactic este un şoc vasoplegic, ce poate duce la stop cardiac.

Corticosteroizii au următoarele efecte:
a) reduc răspunsul celulelor ţintă şi eliberarea de mediatori de tipul histamină, PAF, leucotriene, prostaglandine;
b) diminuă permeabilitatea capilară şi formarea de edem: edemul glotic şi cel subcutanat;
c) potenţează acţiunea catecolaminelor.

Corticosteroizii sunt recomandaţi în doze mari – 30 mg/kg metilprednisolon în perfuzie endovenoasă lentă după adrenalină, ei reprezentând un tratament complementar.

Diagnosticul de laborator al anafilaxiei

Diagnosticul paraclinic al anafilaxiei presupune:
1. Dozarea IgE specifice (RAST) – fără paralelism între nivelul seric şi fixarea mastocitelor.
2. Testul de transformare limfoblastică.

Practic, acest diagnostic nu este posibil.

Scanned with OKEN Scanner

LARINGITA ACUTĂ ŞI EPIGLOTITA FLEGMONOASĂ

A doua urgenţă cu care departamentul de urgenţă pediatrică se confruntă şi în general colaborează cu pediatria este epiglotita flegmonoasă. Epiglotita flegmonoasă nu este frecvent diagnosticată în România; în ultimii ani, în Spitalul Grigore Alexandrescu s-a descoperit un singur caz de epiglotită flegmonoasă gravă adevărată la necropsie; din contră, laringita acută subglotică este mult mai frecventă.

Corticoizii de fază acută au fost consideraţi ca având un efect spectacular în laringita acută subglotică, realizând prin efectul antiinflamator aşa-zisa **traheotomie albă.**

Studii multicentrice controlate dau rezultate contradictorii. O metaanaliză făcută în literatura europeană şi una în cea francofonă recomandă de obicei dexametazona în doză de 0,6 mg/kg corp, într-o singură injecţie, i.m. sau i.v.

Altă metaanaliză pledează pentru prednisolon şi metilprednisolon, în doză de 1-2 mg/kg corp, eficacitatea tratamentului apărând evidentă la 8 ore de la administrare (efect spectacular antiedematos). După administrarea de prednisolon, trebuie să supraveghem atent copilul în urgenţă, deoarece nu avem acel efect antiedematos important care, teoretic, se aşteaptă la 20 de minute de la injectare.

Glucocorticoizii folosiţi însă în doze mari în formele severe pot evita intubaţia dacă sunt administraţi înaintea aerosolilor cu adrenalină, practică ce nu a devenit comună în serviciile de ORL; noi am încercat acest lucru (5 mg adrenalină 1‰, sub monitorizare cardiacă).

Deci, corticoterapia rămâne medicaţia de fază acută. Corticoterapia poate fi continuată per oral în cură scurtă (prednison şi, cu acţiune foarte bună, Medrol) timp de 2-3 zile.

În epiglotita flegmonoasă la copil este permisă administrarea de metilprednisolon 2,5-5 mg/kg/zi o dată cu antibioticul de tip ampicilină sau cefotaximă, în special dacă se hotărăşte că este nevoie de intubaţie sau traheotomie.

Se ştie că epiglotita flegmonoasă poate duce de multe ori la şoc septic.

Vrem să impunem ca protocol de practică următoarea dispoziţie:

Toate laringitele dispneizante care nu se ameliorează evident după 1/2 oră de la injecţia de corticosteroizi trebuie spitalizate de urgenţă: este vorba despre laringite subglotice sau epiglotice cu prognostic vital rezervat.

Scanned with OKEN Scanner

BRONŞIOLITA ACUTĂ

Bronşiolita apare în epidemii, toamna şi iarna (în sezonul rece ne confruntăm cu 10-15 cazuri noi pe zi). Este o afecţiune dată cel mai frecvent de virusul sinciţial respirator şi de mynovirus parainfluenzae type 1 şi 3.

O metaanaliză publicată în anul 2000, în *Pediatrics,* care ia în discuţie peste 300 de comunicări referitoare la tratamentul bronşiolitei la copil, îşi propune să răspundă la 2 întrebări:

1. Terapia sistemică cu glucocorticoizi la copiii cu bronşiolită se asociază cu scăderea duratei de spitalizare?
2. Această terapie determină ameliorarea simptomatologiei?

În tratament, diverşi autori au folosit metilprednisolon i.m. sau i.v., dexametazonă i.m. sau i.v. sau prednisolon per os. Dozele pentru terapia de fază acută au variat între 3 şi 20 mg/kg/corp/24 ore; aceste doze sunt valabile şi pentru cazurile neinternate; criteriile de internare se cunosc foarte bine: vârstă sub 3 luni, insuficienţă respiratorie gravă, alterarea gazelor sanguine – acidoză respiratorie sau metabolică.

Concluzia acestei metaanalize este că efectul corticosteroizilor în bronşiolită este benefic, terapia cortizonică fiind asociată clar cu scăderea semnificativă atât a simptomatologiei clinice, cât şi a duratei de spitalizare – spitalizare de 3,9-4,1 zile la loturile cu steroizi şi de 5,1-8,3 zile la loturile placebo.

În practică, în ţările francofone se apreciază că au eficienţă:

– glucocorticoizii de tip CELESTENE – 10 pic./kg corp/zi sau CORTANCYL – 2 mg/kg corp/zi;

– nebulizările cu SALBUTAMOL – 0,5%, în doză de 0,03 ml/kg corp în 4-5 ml ser fiziologic (eficacitate certă).

Toate antitusivele şi sedativele trebuie interzise.

Scanned with OKEN Scanner

BENEFICII ALE CORTICOTERAPIEI ÎN ASTMUL SEVER PERSISTENT

Folosirea glucocorticoizilor în faza acută a astmului sever persistent (în care la ora actuală în literatura americană se încearcă impunerea administrării unei singure doze de dexametazonă) aduce următoarele beneficii:

1. Scurtează durata de hipoxie, prevenind progresia exacerbărilor severe.
2. Scade rata şi durata de spitalizare.
3. Corticoizii inhalanţi nu au valoare în perioada de acutizare. În terapia de consolidare este indicată administrarea de prednison sau prednisolon în doză de 1-2 mg/kg corp timp de 3-5 zile, cu întrerupere treptată.

Criza de astm bronşic

Corticosteroizii nu sunt medicaţie de primă linie în criza de astm, ei trebuie folosiţi însă imediat şi în doze suficient de mari, în completarea tratamentului cu bronhodilatatoare.

Corticoizii de fază acută vor fi prescrişi de la început la pacienţii cu exacerbări severe (studii recente cu o singură priză de dexametazonă); la pacienţii cu antecedente de exacerbare severă, fiind demonstrat că reduc în mod important rata recăderilor.

Corticosteroizii au o acţiune antiinflamatorie importantă, la care se adaugă potenţarea acţiunii β_2 mimeticelor, element foarte important în practică, valabil mai ales pentru preparatele de tip metilprednisolon. Această acţiune se manifestă la 2-4 ore după administrarea injectabilă şi este maximă la 6-12 ore după administrare.

În astmul copilului, recomandarea de dozaj este de 1-2 mg/kg corp de metilprednisolon.

Exemplu: SOLU-MEDROL – în doză de 1 mg/kg corp la fiecare 6 ore în primele 48 de ore. Se vor administra maximum 60 mg/zi la copil în două doze, timp de 3-5 zile, până când PEF va fi 80% din valoarea predictivă, apoi se scade brusc doza.

Este cert demonstrat că permeabilizarea metilprednisolonului la nivel pulmonar este de 3-5 ori mai mare faţă de prednisolon, iar afinitatea faţă de receptorii pulmonari este mult crescută faţă de ceilalţi corticosteroizi.

Acţiunea corticoizilor în astmul bronşic

- blochează eliberarea substanţelor inflamatorii prin blocarea indirectă a activităţii α_2 fosfolipazei; blochează leucotrienele; inhibă producţia de citochine şi adeziunea de proteinele activate.
- cresc numărul şi afinitatea receptorilor β-adrenergici; au efect bronhodilatator direct.

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN PURPURA REUMATOIDĂ HENNOCH-SCHÖNLEIN

Purpura reumatoidă este o vasculită hiperimună cu IgA, frecventă la grupa de vârstă 3-15 ani. În tabloul clinic, două drame sunt importante:

1. **Drama abdominală,** manifestările digestive fiind prezente în 80% din formele medii şi severe de boală.

2. **Sindromul renal,** prezent în 50% din cazuri şi care realizează o glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA.

Înainte de a începe terapia cu metilprednisolon sau alte preparate cortizonice de fază scurtă, este obligatorie reevaluarea prin gastrofibroscopie a leziunilor gastrice de tipul ulceraţii necrotice severe, sau coexistenţa cu leziuni esogastrice şi duodenale.

Leziunile purpurice reprezentative sunt leziuni de microvascularită, cu infiltrare inflamatorie şi hemoragică perivasculară.

Studiile de imunofluorescenţă arată prezenţa de depozite granuloase de IgA în peretele capilarelor, C3, fibrinogen şi alte imunoglobuline prezente în piele, rinichi şi tubul digestiv.

Folosirea preparatelor cortizonice de fază scurtă de tipul metilprednisolon în doză de 10 mg/kg/zi în 2-3 prize timp de 2-3 zile şi apoi 2-3 săptămâni per oral, previne accidentele severe digestive de tipul invaginaţiei sau perforaţiei intestinale, prin terapia edemului de perete digestiv.

Sindromul renal (reprezentat de fapt de o glomerulonefrită cel mai frecvent segmentară şi focală, care poate evolua şi ca sindrom nefrotic dar şi ca glomerulonefrită cronică), beneficiază de tratament cu 1 g de metilprednisolon pentru 1,73 mp suprafaţă corporală, care, administrat timp de 3 zile (o zi da şi una nu), de obicei în 6 ore la pompă, nu are efecte secundare.

Tratamentul este urmat de administrarea de prednisolon 3 mg/kg corp imediat în continuarea terapiei, cel mult 10-14 zile.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAŢIILE CORTICOTERAPIEI DE SCURTĂ DURATĂ

Manifestările cutanate la corticoizii administraţi pe cale generală includ: urticarie, reacţie maculo-papuloasă, purpură şi angioedem.

Răspund bine la administrarea de Celesten (preferat în bronşiolitele acute mai ales în Franţa). Şocul anafilactic asociat cu bronhospasm este foarte rar. Cazuri mortale au fost descrise la subiecţii astmatici.

Manifestările gastro-intestinale pun în discuţie riscul crescut de ulcer peptic, hemoragii digestive care vor fi frecvente, la care se adaugă tulburări digestive de tipul greaţă şi vărsături, mai ales după administrarea i.v. a corticoizilor.

Manifestările neuropsihice sunt minore şi pot apărea în primele 10 zile de tratament, fiind de tipul delir şi halucinaţii.

Formele majore de psihoză reacţională sunt excepţionale.

Complicaţiile oculare pot să fie, in extremis, miopie sau glaucom, cataractă subcapsulară, exoftalmie.

Complicaţiile metabolice nu au fost observate în cura scurtă de administrare, exceptând hiperinsulinemia.

Două riscuri mai pot fi puse în discuţie: riscul infecţios plecând de la deprimarea răspunsului imunitar şi modificarea proceselor de fagocitoză şi efectul corticoterapiei asupra axei hipotalamo-hipofizare, a cărei activitate poate să fie supresată, cu efecte dezastruoase. În şocul septic al copilului, prezenţa hipotensiunii arteriale reprezintă de fapt un semn al decompensării suprarenalei şi atunci terapia trebuie administrată în consecinţă.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ansell B. M.; Bywaters E.G.L., Alternate-day corticosteroid therapy in juvenile rheumatoid arthritis *J. Rheumatol I.*, 176, 1974.
2. Baling G. P., Korda J., Rojkivich B., ACTH therapy in rheumatoid arthritis, is there any place of it?, National Institute of Rheumatology and Phsysiotherapy, Hungary, EULAR 2001.
3. Băleanu Mihaela, Bojincă M., Ştefănescu Fulvia, Şuteanu Şt., Asociaţii medicamentoase în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide. Conferinţa naţională de reumatologie cu participare internaţională Timişoara, 24-27 sept. 1997.
4. Bianucci G., Maddali Bongi S., Cencetti A., Curradi C. The use of low doses of sodium aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis. Current trends in basic therapy. *Clin Ter,* 147 (12): 609-20, 1996 Dec.
5. Bisangni-Faure A., Job-Deslandre C., Menkes CJ. Treatment of Still's disease with bolus methil-prednisolone. Retrospective study of 7 patients. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires.* 59(3):228-32, 1992 Mar.
7. Bojincă M., Şuţteanu ST., Băleanu Mihaela. Asocieri ale tratamentului de fond în poliartrita reumatoidă *Rev. de Reumatologie* 1-2, vol. V, 1997.
8. Cassidy JT, Petty RE, TextBox of Pediathric Rheumatology, 3-rd ed. 1995.
9. Ciofu Eugen, Ciofu Carmen, Pediatrie – Tratat, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001.
10. Danieli MG; Fratini M.; Rossetti L.; Givagnioni A.; Amici F.; Danieli G., Therapy of refractory rheumatoid arthritis. Cyclosporin and methotexate combination. *Recenti Prog Med,* 89(1):7-13 1998 Jan.
11. Ewa M. Paleolog; Mary Hunt; Michael J. Elliot; Marc Feldmann; Ravinder N. Maini; James N. Woody. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor & anti-body in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* vol. 39, No. 7, July 1996, şş/ 1082-1091. 1996, American College of Rheumatology.
12. FDA approves centocor's remicade as first-line rheumatoid arthritis therapy. http://rheumatology.medscape.com.
13. Galeazzi M., Morozzi G.; Veronesi M; Ronconl S; Mgi B; Bini L; Marcolongo R. Usefulness of the determination of C reactive protein and other acute phase proteins in theumatoid arthritis. *Recenti Prog Med,* 86(11):456-62 1995 Nov.
14. Gerloni V;, Pontikaki I., Desiati F., Lupi E., Gattinara M., Fanti F., (Chair of Rhemathology of the University of Milan), Therapeutic efficacity of multiple intravenones injections of anti-tumour necrosis factor-alfa monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractary juvenile idiopathic (chronic) arthritis. An one year open prospective pilot study – *EULAR* 2001.
15. Giannini EH; Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present and future. *Pediatrics Clinics of North America.* 42(5):1099-125, 1995 Oct.
16. Goldenstein-Schainberg C.; Yoshinari NH. Drug treatment in juvenile chronic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med* Sao Paulo, 51(2):90-5 1997 Mar.-Apr.
17. Guideliness for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis, Americane College of Rheumatology, Arth. Rheum. 1996, 39, p.158.
18. Huppertz HI; Tschammler A.; Horwitz AE; Schwab KO. Intraarticular coricosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *Journal of Pediatrisc.* 127(2):317-21, 1995 Aug.
19. Kelly Harris, Ruddy Sledge – *Textbook of Rheumatology* – ed. V, 1997.
20. Kimura Y et all, *Year Book* 2001
21. Laxer R. M.; Stein L.; Petty R.E. Intravenous pulse methilprednisolone treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30, 328, 1989.
22. Maiorescu Mircea, Sfrijan D., Systemic juvenile rheumatoid arthritis – a brief report of five observations 1989-1999, al V-lea Simpozion Româno-American de Pediatrie, Braşov, 1998.
23. Popescu Eugen; Ionescu Ruxandra. Compendiu de reumatologie, ed. III, Ed. Tehnică, 1997.
24. Schaller J.G., Corticosteroids in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 20, 537, 1977.
25. Schaller J.G., Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Rev* (United States), Oct. 1997, 18(10)p337-49.
26. Schneider R.; Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* (England), May 1998, 12(2)p275-41.
27. Szer Ilone, JRA and pediathric Sjogren's Syndrome, *Annual Scientific Meeting* 2000, American College of Rheumatology.
28. Şuţeanu Şt.; Bojincă M. Progrese recente în tratamentul poliartritei reumatoide. *Rev. Rheum.* 1999, 2 (VII).
29. Tyndall A., Stem Cell treatment of autoimmune disease, *University of Basel,* Switzerland, 2001
30. Woo PM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. Clinical & Experimental Rheumatology. 12 Suppl 10:587-90, 1994 Sep-Oct.
31. Zainea Carmen; Neamţu Mirela. Strategia terapeutică în artrita cronică juvenilă *Rev. Reum.* 1-2, vol. V, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

PNEUMOLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. IOAN PAUL STOICESCU

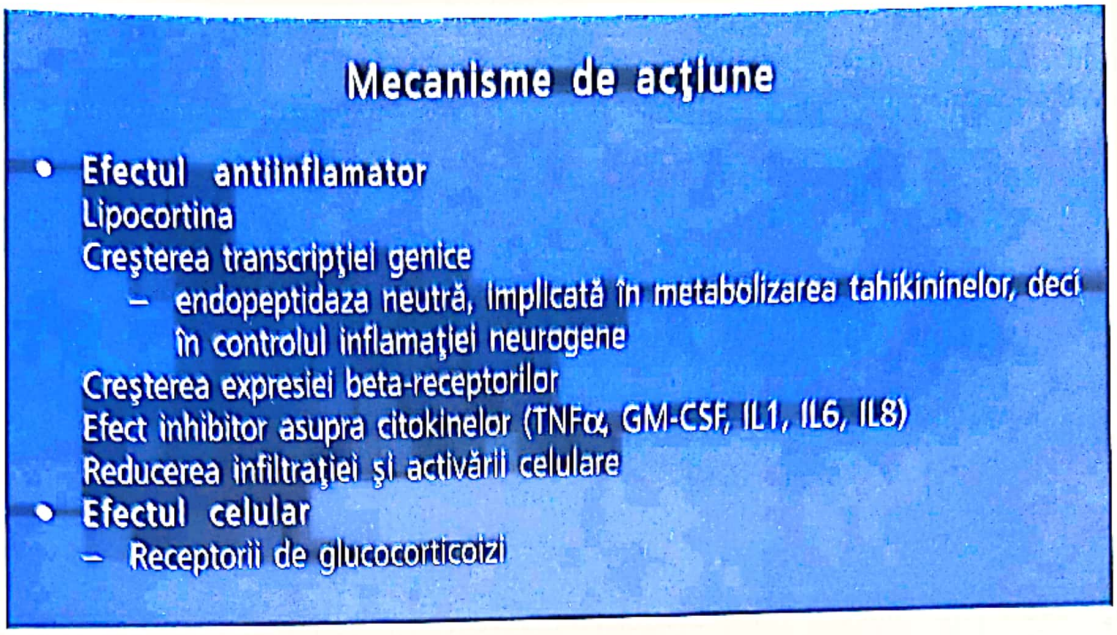
INTRODUCERE

Corticosteroizii reprezintă o categorie de agenţi terapeutici cu indicaţie foarte largă în patologia respiratorie.

Utilizarea excesivă a corticoizilor poate fi la fel de dăunătoare ca şi neutilizarea lor atunci când este nevoie.

Stabilirea unor jaloane privind indicaţiile, dozele şi durata de tratament este o condiţie esenţială pentru obţinerea unor beneficii terapeutice optime.

Materialele prezentate îşi propun să ofere cititorilor tocmai aceste deziderate, în vederea realizării unui raport cost/eficienţă corespunzător şi pentru a se evita apariţia fenomenelor secundare.



Mecanismul intim de acţiune a GCR nu este deplin elucidat, cel puţin în astm; unele lucruri nu s-au descoperit încă, altele au devenit obscure tocmai prin elucidarea altor aspecte.

Corticosteroizii (CS) intră în celula ţintă unde se leagă de receptorul citosolic (GR), complexul (CS + GR) este transportat în nucleu unde se cuplează la secvenţa specifică a elementului regulator al unor gene ţintă. Acest lucru va determina amplificarea sau reducerea transcripţiei genei respective, ceea ce va influenţa creşterea sau descreşterea sintezei de proteine. Tot acest proces necesită timp; se explică astfel de ce efectul steroizilor se instalează după câteva ore de la administrare.

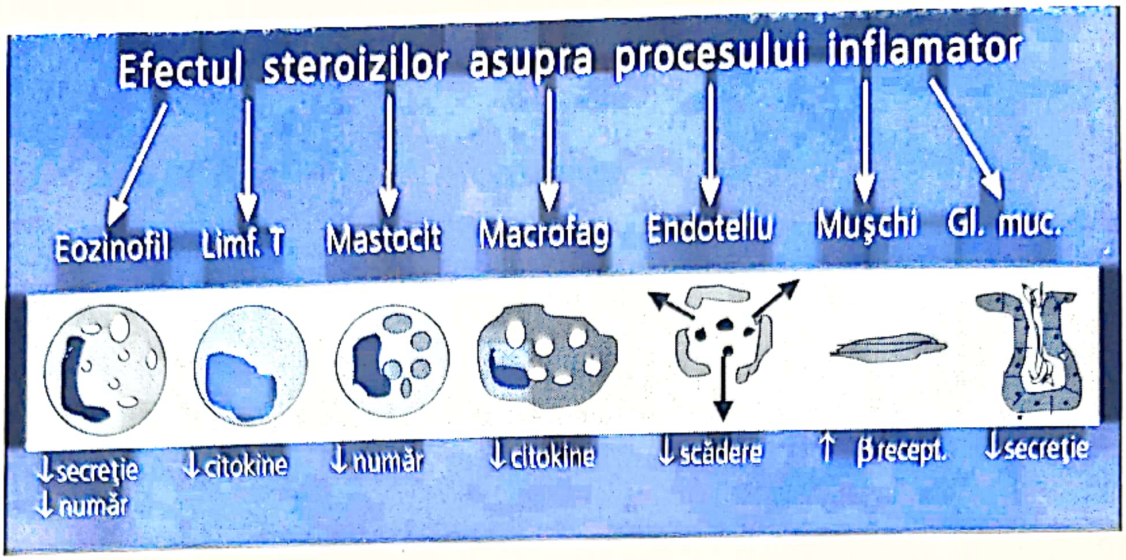
Totuşi, CS pot avea şi efecte mai rapide, independente de procesele legate de interacţiunea cu ADN. Ei pot avea efect rapid pe fluxul ionului de Ca, permeabilitatea vasculară şi chiar pe sinteza de proteine prin interacţiunea cu factorul de transcripţie proteică din citoplasmă.

Efectul antiinflamator este rezultatul unor procese complexe, printre care:

- stimularea producţiei de lipocortină care inhibă eliberarea metaboliţilor acidului arahidonic şi a factorului de activare plachetară (PAF) prin inhibiţia fosfolipazei A_2
- inhibarea infiltrării celulare şi a degranulării eozinofilelor
- inhibarea sintezei citokinelor de către limfocite şi macrofage
- creşterea transcripţiei genice – prin stimularea activităţii endopeptidazei neutre.

Asupra β_2-receptorilor CS acţionează prin creşterea celor cu afinitate ridicată la nivelul leucocitelor şi previn fenomenul de tahifilaxie. Cresc, de asemenea transcripţia genică a β-receptorilor la nivel pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner



Limfocitul T este celula esenţială în astm. În principiu, cascada procesului patologic este declanşată la nivelul limfocitului Th_2. Efectul CS la nivel celular se reflectă pe toată seria de celule implicate în mecanismul patogenic al astmului.

Criterii de stabilire a severităţii

Astmul uşor (episodic/intermitent)

- Crize de dispnee paroxistică rare în circumstanţe asemănătoare (< 1/săpt.)
- Durata scurtă
- Simptome nocturne sub 2/lună
- PEF ≥ 80% din valoarea prezisă; variabilitate < 20%
- Rezolvare spontană sau cu bronhodilatatoare

Aprecierea gradului de severitate a astmului constituie primul pas pentru stabilirea conduitei terapeutice. Strategia utilizării mijloacelor terapeutice, prevenirea exacerbărilor, intensitatea şi durata aplicării tratamentului sunt condiţionate direct de gradul de severitate a astmului.

Criteriile de stabilire a severităţii au fost enunţate începând cu Consensul de la Bethesda (1992) şi reluate în Programul GINA. În practica curentă, stabilirea gradelor de severitate nu poate beneficia de toate elementele întrucât medicul de familie nu are la îndemână un spirometru, dar poate afirma severitatea astmului în funcţie de criteriile clinice, care de cele mai multe ori sunt suficiente.

Astm uşor persistent

- Manifestări aproape zilnice sau de 3-4 ori/săpt.
- Factori declanşatori diverşi (manifestările nu apar în aceleaşi circumstanţe)
- Durata crizelor este prelungită (nu mai cedează spontan)
- Simptome nocturne > 2/lună
- PEF ≥ 80% din prezis; variabilitate 20-30%
- Necesar de bronhodilatatoare zilnic (1-2 ori pe zi)

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul arborelui bronşic începe să se dezvolte un proces inflamator cvasipermanent sau repetitiv în cursul unei zile. Această inflamaţie la nivelul mucoasei bronşice, netratată, va genera mai târziu remanierea ireversibilă.

Astmul mediu persistent

- Manifestări zilnice
- Activitate zilnică afectată
- Simptome nocturne > 1/săpt.
- Variabilitate PEF sau VEMS zilnică > 30%; PEF = 60-80%
- Necesită mai mult de 3 ori pe zi bronhodilatatoare asociate cu CS sau/şi antileucotriene

Clinic, se poate auzi wheezing-ul sau pacientul relatează că aude un zgomot în timpul respiraţiei.

Astmul Sever

- Astm necontrolat cu bronhodilatatoare şi corticosteroizi în doze uzuale
- Simptome nocturne frecvent
- Activitate fizică limitată
- PEF ≤60% din valoarea prezisă; variabilitate > 30%
- Funcţional, obstrucţie permanentă semnificativă

Caracteristic pentru acest grad de severitate este dispneea quasipermanentă, necontrolată de bronhodilatatoare sau corticosteroizii administraţi pe cale inhalatorie.

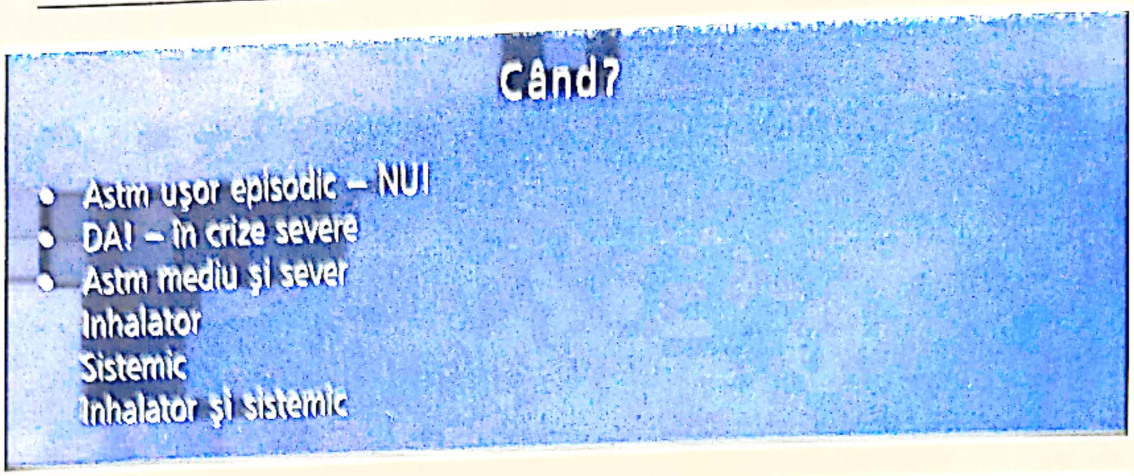
Corticosteroizi

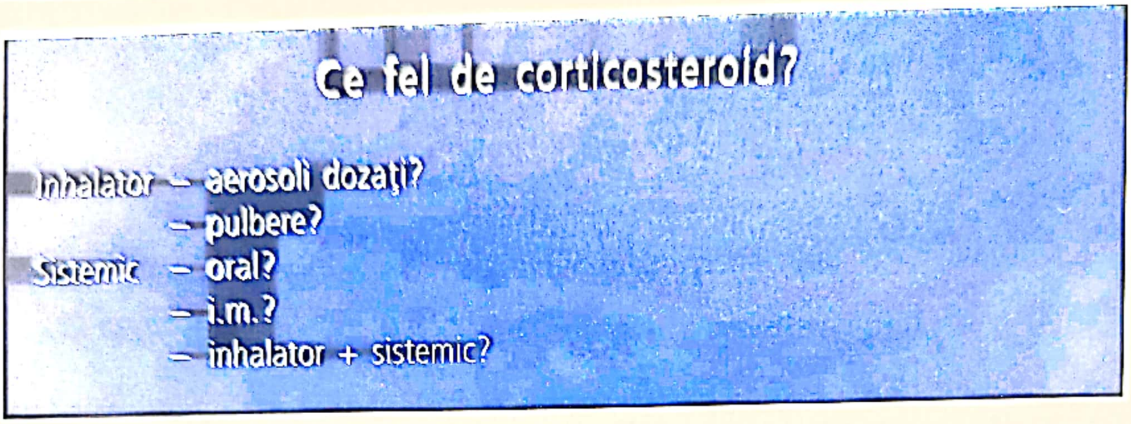
Când?
Ce fel?
Ce doză?
Ce durată?

Întrebările, fireşti atunci când se pune problema administrării corticosteroizilor, se referă la stabilirea momentului optim când se indică administrarea lor, ce fel de preparate şi pe ce cale, ce doză şi care este durata necesară.

La prima întrebare (când?) răspunsul este simplu – în toate formele de astm în afara celui episodic.

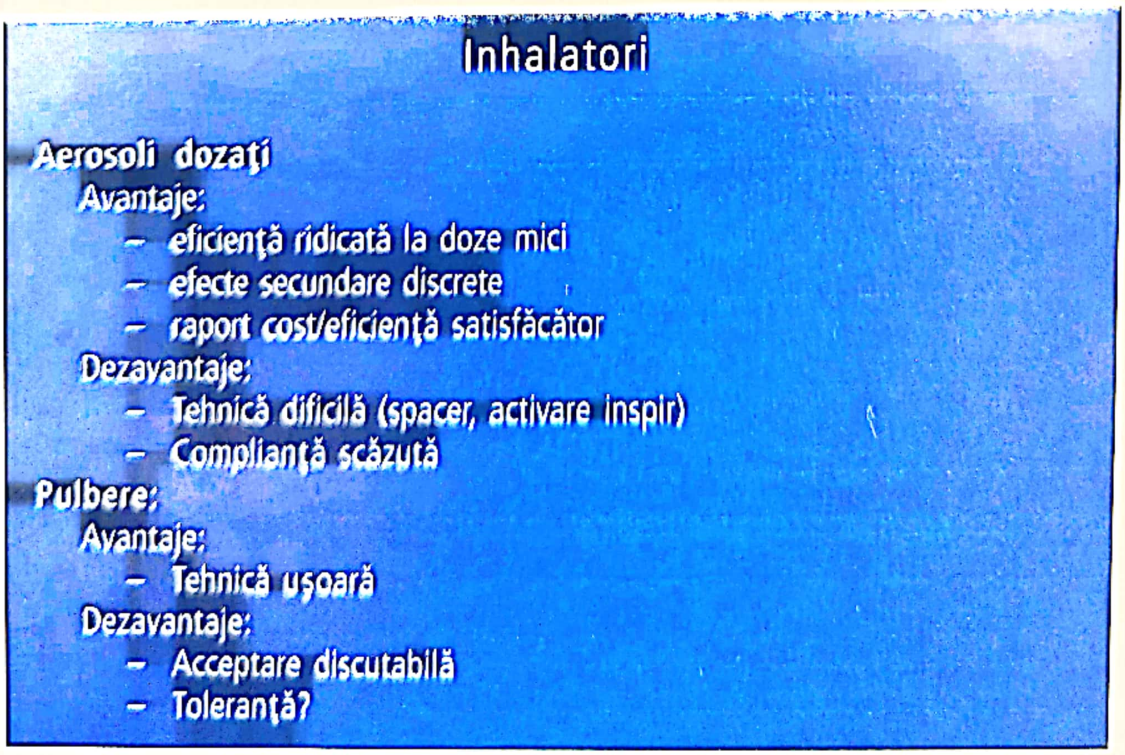
Scanned with OKEN Scanner





Trebuie să răspundem la această întrebare gândindu-ne dacă administrarea pe cale inhalatorie este suficientă sau nu, având în vedere că toate formele de astm, indiferent de severitate, pot beneficia de această formă de administrare.

Corticoizii pe cale sistemică (i.m./i.v. sau p.o.) au indicaţii limitate, dar foarte precise în astmul bronşic.



Scanned with OKEN Scanner

Când au fost introduşi, prin anii '70, corticoizii pe cale inhalatorie (CSI) au fost primiţi cu mare scepticism, la acea dată existând o fobie la CS. Corticoizii inhalatori erau ultimii pe scala indicaţiilor terapeutice. Se afirma că administrarea CSI se indică în cazul în care bronhodilatatoarele nu reuşesc să controleze simptomele.

Sigur că această atitudine era generată de frecvenţa şi severitatea efectelor secundare ale corticoterapiei sistemice. Pe de altă parte, statuarea procesului inflamator ca participant esenţial în patogenia astmului era la acea dată încă la început.

Pe măsură ce inflamaţia a fost recunoscută ca proces ţintă în tratamentul astmului, şi eficacitatea CSI a fost atestată, strategia terapeutică s-a modificat, corticosteroizii devenind elementul esenţial în arsenalul terapeutic.

Eficienţa ridicată, efectele secundare discrete şi raportul cost/eficienţă ridicat au impus CSI în tratamentul astmului. Condiţionarea în aerosoli dozaţi a facilitat administrarea prin inhalare, dar a creat unele probleme întrucât tehnica administrării este dificilă. Mulţi bolnavi nu pot coordona activarea dozatorului cu inspirul.

Condiţionarea în pulbere rezolvă parţial problemele aerosolilor dozaţi.

Utilizarea „spacer-elor" rezolvă de asemeni parţial inconvenientele utilizării aerosolilor dozaţi.

Corticosteroizi pe cale inhalatorie

- Dipropionat de beclometazonă
- Fluticazon propionat
- Budesonid
- Triamcinolon acetonid
- Flunisolid

Corticoizii disponibili pentru administrarea pe cale inhalatorie (aerosoli sau pulbere) au putere antiinflamatorie diferită fiind administraţi în doze echivalente.

Doze echivalente

Produs	doza per puf µg	doze terapeutice µg/zi
Beclometazona prop.	50-250	500-2000
Fluticazona prop. MDI	44, 110, 220	250-1000
Fluticazona pulvis	50, 125, 250	250-1000
Budesonid	200	800-2000
Flunisolid	250	500-1500

Scanned with OKEN Scanner

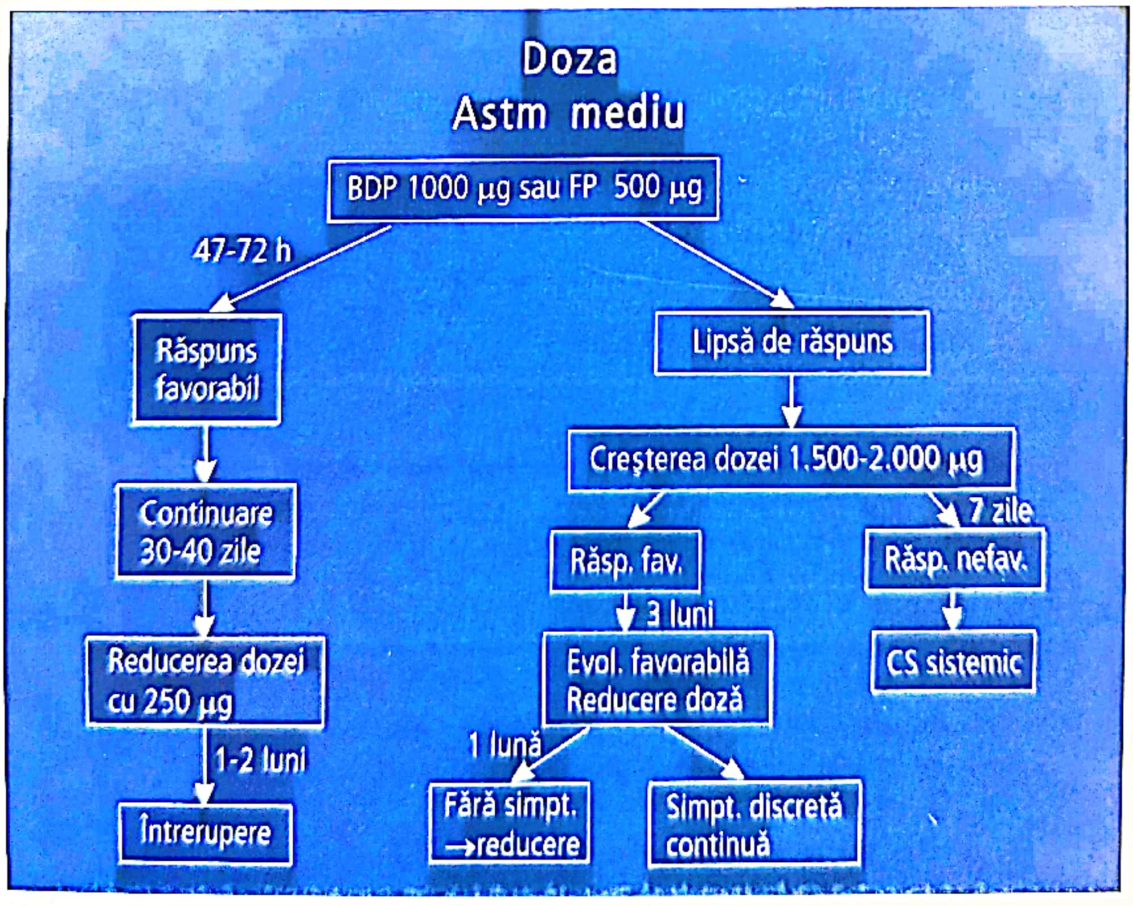
Beclometazona dipropionat: depăşirea dozei peste 2.000 µg/zi nu aduce beneficii terapeutice, în schimb creează premisele multiplicării fenomenelor secundare nedorite. Administrarea unei doze de 3000 µg de beclometazonă dipropionat pe zi poate provoca efecte secundare ca şi o doză de prednison de 30 mg/zi.

Fluticazona propionat este condiţionată în aerosoli şi pulbere, dozele terapeutice fiind egale. Produsul are putere antiinflamatorie dublă faţă de dipropionatul de beclometazonă. Dozele terapeutice minime şi maxime sunt jumătate din cele ale beclometazonei.

Necesarul de bronhodilatatoare de 3-4 ori pe zi indică o inflamaţie cronică, fiind argument pentru administrarea de corticosteroizi!

Un bronhodilatator cu acţiune de scurtă durată are o eficacitate de 6-7 ore. Dacă un pacient este nevoit să utilizeze bronhodilatatoare din 6 în 6 ore (de 3-4 ori/zi), înseamnă că inflamaţia este persistentă în tot cursul zilei. Bronhodilatatorul nu face decât să controleze simptomele şi nu are efect asupra inflamaţiei. Bronhoconstricţia este în relaţie patogenică directă cu inflamaţia; reapariţia obstrucţiei bronşice în momentul în care bronhodilatatorul îşi încetează acţiunea sugerează că inflamaţia este persistentă şi că administrarea corticoizilor este obligatorie.

Controlul simptomelor numai cu bronhodilatatoare poate masca inflamaţia mucoasei bronşice care, cronicizându-se, va produce remodelare bronşică ireversibilă. În formele medii ale astmului se recomandă CSI.



Scanned with OKEN Scanner

CSI au o eficacitate deosebită în astmul bronşic, fără să producă efecte secundare serioase. Din păcate, erorile de prescripţie şi monitorizare sunt foarte frecvente (doze prea mici/mari, durată prea scurtă, administrare incorectă etc.). Fiecare pacient are particularităţile sale, astfel încât nu se poate crea un algoritm general valabil. Tratamentul se începe de obicei cu o doză care controlează astmul. Doza general acceptată este de 1.000 µg BDP sau 500 µg FP, în două prize, dimineaţa şi seara; după 3-4 zile, dacă răspunsul este favorabil, se prelungeşte aceeaşi doză 30-40 zile, apoi se reduce progresiv, până la întrerupere. Dacă răspunsul nu este favorabil, se creşte doza de CSI sau ajustăm medicaţia de asociere, conform schemei. Când reducem dozele se recomandă scăderea iniţială a dozei de dimineaţă şi nu de seară (controlul hiperreactivităţii nocturne). Dacă răspunsul este în continuare nefavorabil, chiar la doza mare, după o săptămână, se pune problema corticoterapiei sistemice. În aceste situaţii, la CSI se poate asocia o doză de corticoizi pe cale sistemică. După ce astmul a fost controlat se reduce doza de corticoizi pe cale sistemică. Atenţie: după CT sistemică de lungă durată, dacă se trece la CSI, simptomele pot fi controlate, dar pot apărea morţi subite (insuficienţă CSR).

3 luni fără simptome
↓
se poate reduce doza!

Întreruperea prematură duce de obicei la fenomenul de rebound. Se apreciază că dozele CSI trebuie reduse lent chiar la 3 luni dacă simptomele sunt controlate.

Corticoterapia sistemică

Când?
Cu ce ?
Ce doză?
Ce durată?

Când?

Astm sever
necontrolat de corticoizi inhalatori
sau exacerbări severe!

Scanned with OKEN Scanner

Cu ce?

Medicamente	doze echivalente mg	efect antiinflamator
Hidrocortizon	20	1
Prednison	5	4
Prednisolon	5	4
Metilprednisolon	4	5
Triamcinolon	4	5
Dexametazona	0,75	25
Betametazona	0,75	25

Metilprednisolon

- Absorbţie rapidă
- Eficienţă crescută faţă de prednison
- Penetrabilitate de 3-5 ori mai mare faţă de prednison
- Farmacocinetică predictibilă
- Afinitate crescută faţă de receptori
- Efecte mineral-corticoide minime
- Efecte secundare reduse

Doza 0,5-0,75 mg/kgc/zi

Doza unică 1-2 săptămâni cu scădere bruscă sau progresivă

Metilprednisolonul are unele avantaje faţă de ceilaţi corticoizi, mai ales în domeniul afecţiunilor respiratorii, având o penetrabilitate la nivel pulmonar mult mai bună şi permiţând întreruperea bruscă a dozei, fără să fie nevoie de trepte de scădere.

În ceea ce priveşte CT pe cale sistemică, există câteva forme de manifestări astmatiforme în care această administrare este regula (aspergiloza pulmonară alergică).

ASPERGILOZA PULMONARĂ ALERGICĂ

- astm sever
- eozinofilie marcată
- modificări radiologice recurente
- anticorpi antiaspergilici
- test cutanat pozitiv la antigen aspergilar
- eventual prezenţa aspergilului în spută, mulaje bronşice şi bronşiectazii.

Agenţii antifungici nu au eficacitate, deoarece nu este vorba de o infecţie fungică, ci de o reacţie imunologică (hipersensibilizare la aspergilus).

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica tratamentului CT sistemic

Doza: 0,5-2 mg/kg timp de 2 săptămâni, după care se continuă cu aceeași doză la două zile, în terapie alternă, timp de trei luni, apoi 5-10 mg/zi pe durată lungă.

Sunt unii bolnavi cu manifestări astmatice care reclamă doze foarte mari pe cale sistemică, tratamentul putându-se prelungi până la un an sau mai mult, chiar toată viaţa, în doza minimă (5-10 mg echivalent de prednison).

PNEUMONIA CU EOZINOFILIE

- astm sever
- pneumonie cu eozinofile
- arterită cu eozinofile
- granulomatoză multiorganică

Doze: 40-100 mg echivalent prednison/zi sau 35 mg MP pe zi.

CONCLUZII

CS inhalatori – foarte eficace în tratamentul astmului, necesită administrare de lungă durată

CT sistemică – necesară în exacerbări severe sau formele care nu răspund la CSI.

Dozele şi durata trebuie individualizate.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu corticosteroizi în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)

Dr. Irina Strâmbu
Institutul de Pneumologie „Marius Nasta" Bucureşti

BPOC a fost multă vreme o maladie ignorată de cercetători, în principal din cauza concepţiei că este o boală autoprodusă prin fumat. În ultima vreme BPOC ocupă un loc central în preocupările pneumologilor. Tratamentul farmacologic nu reuşeşte să influenţeze substanţial evoluţia acesteia fiind în principal un tratament simptomatic. Corticoterapia în BPOC, mai ales cea inhalatorie, este încă controversată ca eficacitate.

Definiţia BPOC

- Bronşită cronică ↔ Emfizem
- Inflamaţie cronică a bronhiilor
- Afectare atât a bronhiilor, cât şi a parenchimului pulmonar
- Obstrucţie bronşică (funcţional: VEMS/CVF < 70%)
- Evoluţie cronică, cu declin constant al VEMS
- Caracter ireversibil

BPOC cuprinde o plajă de manifestări intermediare între bronşita cronică şi emfizem. Toate elementele citate mai sus sunt definitorii pentru BPOC, fiind rezultatul unui răspuns inflamator anormal la pulberile inhalate, la indivizii predispuşi. Obstrucţia bronşică este ireversibilă, cu evoluţie cronică progresivă.

BPOC include o multitudine de situaţii

- emfizem primitiv cu deficit de $\alpha 1$ antitripsină
- bronşita cronică simplă, considerată iniţial ca prima formă de manifestare, a început să fie considerată doar o situaţie cu risc de a dezvolta BPOC
- cazuri cu hiperreactivitate bronşică
- cazuri cu manifestări alergice
- cazuri cu bronhospasm (cu reversibilitate funcţională la bronhodilatatoare)
- astm cronic ireversibil

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea BPOC după severitate

0	Cu risc	• spirometrie normală • simptome cronice
I	Uşor	• VEMS/FVC<70% • VEMS>80% • cu/fără simptome
IIA	Moderat	• VEMS/FVC<70% • VEMS între 50-80%
IIB		• VEMS între 30-50%
III	Sever	• VEMS/FVC<70% • VEMS<30%, sau • VEMS<50% + IR sau IVD

Aceasta este stadializarea propusă de Gold.

Stadiul 0 este stadiul de bronşită cronică simplă iniţială, pacientul are doar simptome de bronşită, nu şi modificări ale testelor funcţionale.

Stadiul I – pacienţii sunt descoperiţi de obicei întâmplător.

Pacienţii se adresează de obicei medicului în stadiul II A, când VEMS a scăzut cu minim 30% şi apare dispneea de efort.

Stadiul II B diferă de II A prin faptul că exacerbările sunt mult mai frecvente.

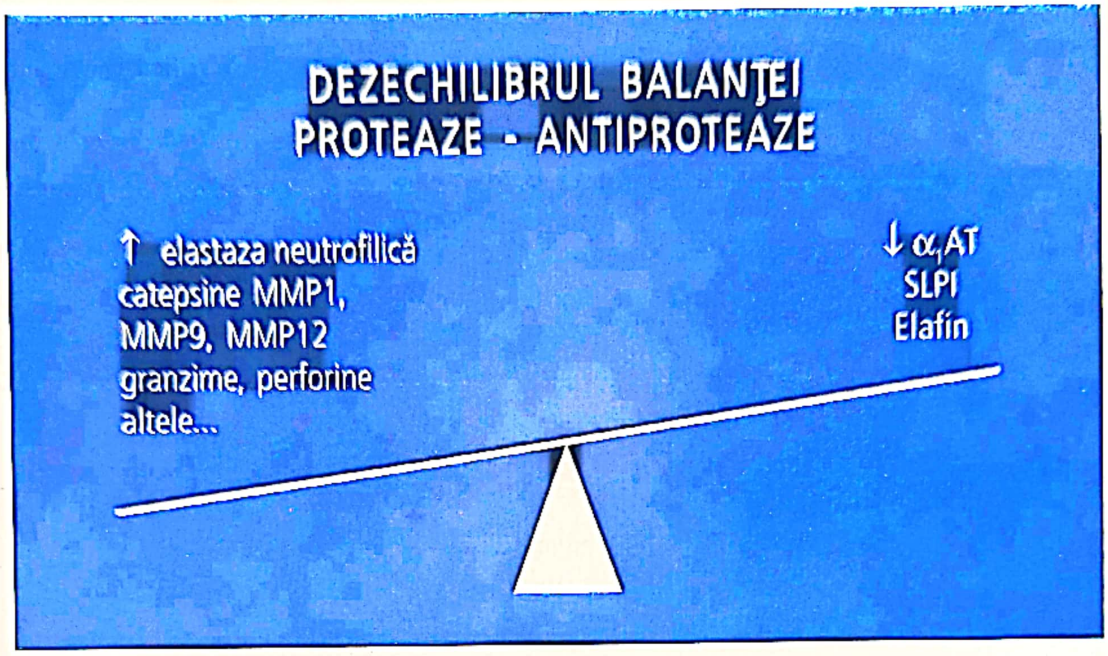
În stadiul III VEMS este sub 30% sau poate fi chiar mai mare (până la 50%), dar este însoţit de insuficienţă respiratorie cronică şi IVD.

Mecanismul patogenic în BPOC

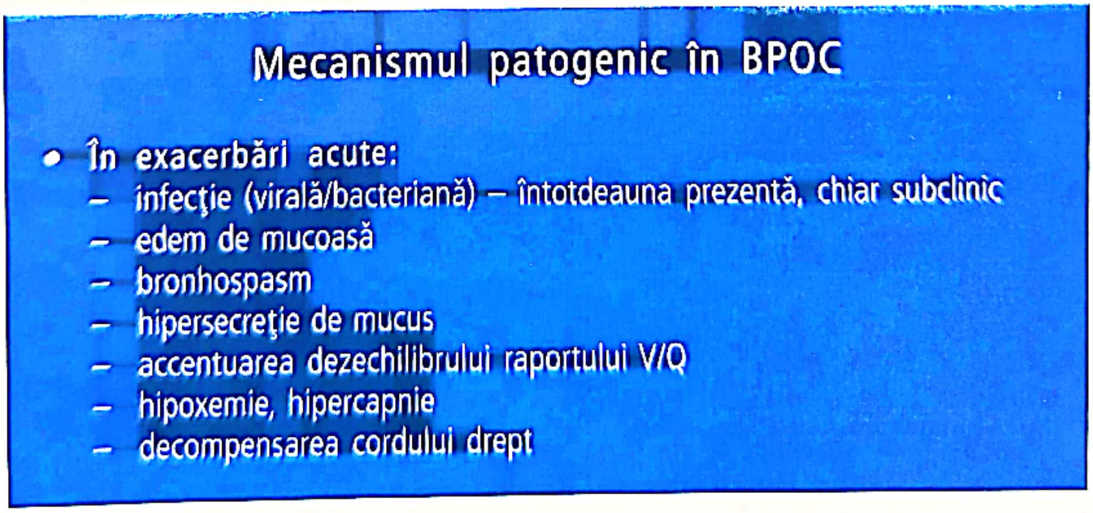
- În BPOC stabil
  - inflamaţie neutrofilică
    - sputa indusă:
      - număr crescut de neutrofile la fumători şi BPOC faţă de normal şi astmatici
      - produşi din granulele neutrofilice (mieloperoxidaza, human neutrophilic lectine) crescuţi în BPOC
      - ECP crescut şi în BPOC şi în astm
    - între BPOC şi fumători: diferenţă de grad
    - predispoziţie intrinsecă a fumătorilor care fac BPOC
  - dezechilibrul balanţei proteaze – antiproteaze
  - efectul agenţilor oxidanţi

Scanned with OKEN Scanner

În BPOC, mecanismul patogenic esenţial este inflamaţia neutrofilică prezentă în mucoasa bronşică, dar şi în parenchimul pulmonar. Între fumători şi bolnavi este doar o diferenţă de grad, sugerând o predispoziţie intrinsecă a unora dintre fumători de a dezvolta BPOC.

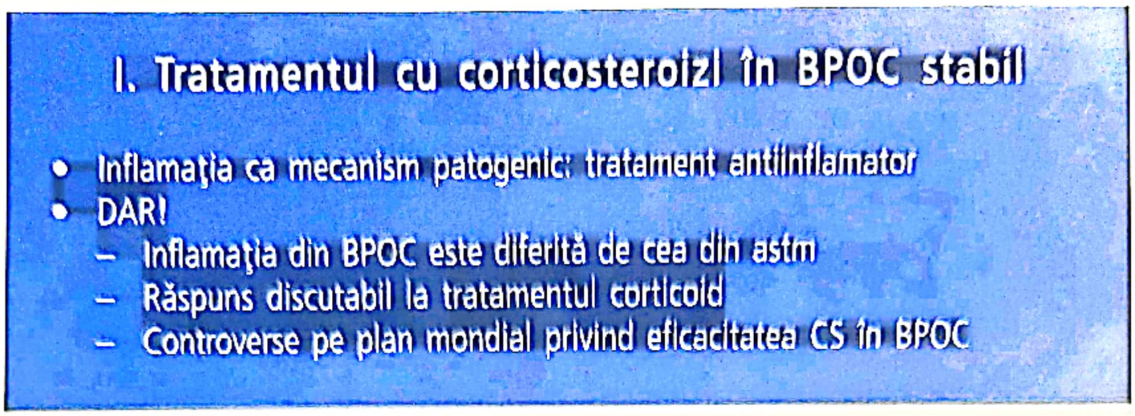


Elastaza neutrofilică, catepsine etc. cresc şi scad altele, în principal alfa 1 antitripsina, permiţând acţiunea proteolitică a proteazelor.

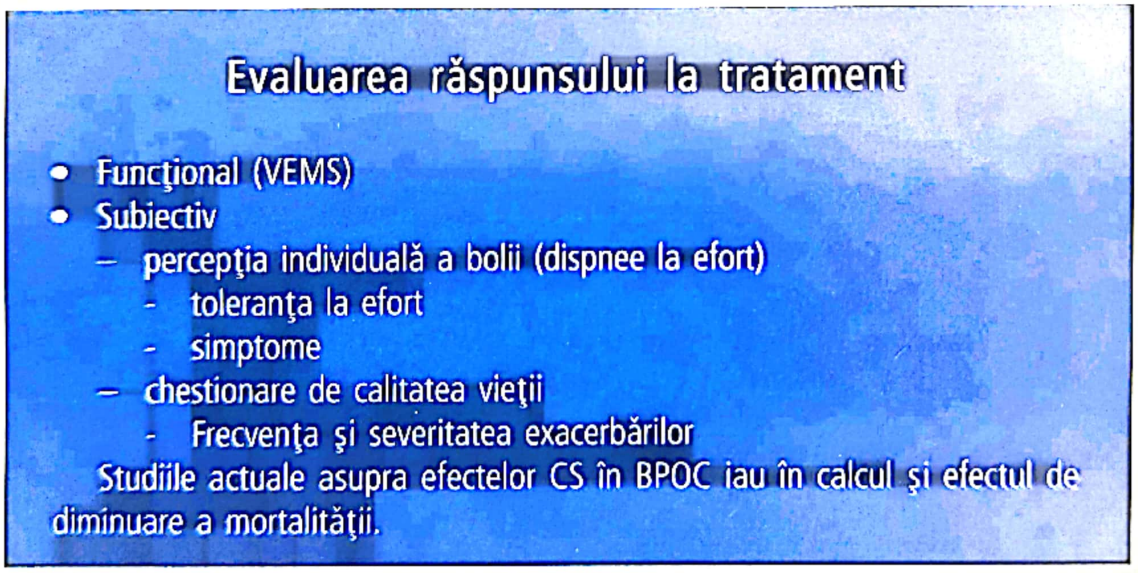


Toate acestea duc la tabloul clinic specific al exacerbării BPOC.

Scanned with OKEN Scanner



Dacă în astm corticoterapia controlează cert inflamaţia, în BPOC lucrurile nu stau la fel. Există multe controverse pe plan mondial referitoare la eficacitatea CS în BPOC. Aceasta s-ar putea datora şi complianţei diferite a pacienţilor cu astm faţă de cei cu BPOC: astmaticii, văzând că un medicament le controlează boala, se „agaţă" de el, continuă să îl ia corect, BPOC-iştii nu sunt la fel de complianţi. Mai există şi o deosebire în ceea ce priveşte criteriile de evaluare a eficacităţii tratamentului.



VEMS este un parametru obiectiv măsurabil, dar în BPOC există un grad de obstrucţie bronşică ireversibilă; aşadar VEMS nu este cel mai fidel criteriu de evaluare a eficacităţii unui tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cronic al BPOC stabil

- **Bronhodilatatoare**
  - anticolinergice
  - simpatomimetice
  - teofiline retard

  Sunt prima linie de tratament, fiind sigur active ca tratament simptomatic.
- **Antiinflamatoare (corticosteroizi)**
  - inhalatori
  - sistemici (oral)
- **Fluidifiante de mucus** – cu eficacitate mult mai puţin demonstrată
- **Oxigenoterapie de lungă durată** – singura demonstrată a creşte supravieţuirea
- **Reabilitare respiratorie** – kinetoterapia respiratorie, gimnastica, reantrenarea muşchilor respiratori

Tratamentul cu corticoizi inhalatori

- Studii recente pe termen lung (3 ani)
  - **Euroscop**: budesonide 800 µg/zi
  - **ISOLDE**: fluticasone 1000 µg/zi, evaluare şi a calităţii vieţii
- Concluzii
  - influenţare modestă a declinului VEMS: efect discret favorabil în primele 3-6 luni, apoi plafonare;
  - reducere a frecvenţei exacerbărilor (cu 25% în studiul ISOLDE);
  - ameliorarea subiectivă, apreciată cu chestionarele de calitatea vieţii.

Corticosteroizi inhalatori

- Tratament regulat la:
  - Bolnavi (By) simptomatici, cu răspuns dovedit spirometric
  - By cu VEMS < 50% (IIB şi III)
  - By cu exacerbări repetate, necesitând antibiotice sau CS oral
- Identificarea „beneficiarilor"
  - Trial de 6 săptămâni – 3 luni de CS inhalatori
  - 2 săptămâni de CS oral: prost predictor al răspunsului

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu corticoizi orali

- Studii multiple, rezultate contradictorii
- Balanţa între efecte terapeutice şi adverse (pacienţi în vârstă, co-morbidităţi)
- Circa 20-30% dintre bolnavi răspund (efect pe VEMS) la tratament cronic CS oral
  - doza de întreţinere: 10 mg/zi
- Cura de prednisolon de 14 zile: valoare predictivă *slabă* pentru răspunsul la tratament cronic cu CS oral sau inhalator

Corticosteroizi orali

- Tratament pe termen lung: *nerecomandat*
  - Nu are efecte benefice dovedite
  - Apar efecte adverse serioase
  - Miopatia cortizonică: agravează insuficienţa respiratorie prin afectarea muşchilor respiratori

Totuşi, există o minoritate de pacienţi cu BPOC foarte sever, la limita supravieţuirii, care nu pot tolera scăderea dozei de corticoid oral sub un minim de 10-15 mg/zi, aceasta fiind pentru ei condiţia supravieţuirii.

II. Tratamentul exacerbărilor

- Exacerbările sunt evenimente importante în BPOC (sunt grave şi uneori chiar ameninţătoare de viaţă)
- Cauze: infecţii, poluare, dar 1/3 au cauze necunoscute
- Tratament eficace: bronhodilatatoare, CS orali
- Semne de infecţie: plus antibiotic
- Ventilaţia non-invazivă scade mortalitatea, scurtează spitalizarea

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul exacerbărilor BPOC

- Bronhodilatator
- Antibiotic
- Corticoid sistemic
- Oxigen
- Fluidifiant de mucus
- Suport ventilator

Toate aceste mijloace terapeutice sunt utilizate progresiv, în funcţie de gradul de severitate a exacerbării.

Identificarea exacerbării

- Clinic: dispnee, creşte tusea şi expectoraţia, febră, semnele insuficienţei respiratorii cronice acutizate
- Gaze sanguine:
  - PaO_2<60 mmHg, SaO_2<90%
  - PaO_2<50 mmHg, $PaCO_2$>70 mmHg: risc vital!
- Rx pulmonar şi EKG: pentru diagnostic diferenţial
- Ex. spută, ionograma, neutrofile

Criteriul clinic este cel mai de ajutor în identificarea exacerbării ca şi în aprecierea severităţii ei. Investigaţiile paraclinice se practică de obicei când pacientul se prezintă la spital pentru aprecierea oportunităţii internării.

Tratamentul la domiciliu

- Bronhodilatatoare: cresc dozele preexistente, nebulizare, combinaţii
- CS oral: 40 mg/zi, 10 zile
- Antibiotice (dacă există spută purulentă, febră)

Există o etapizare a exacerbărilor de BPOC în funcţie de severitatea lor; astfel, unele episoade se pot trata la domiciliu.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentăm în continuare criteriile în funcţie de care se ia decizia tratării în spital a exacerbărilor BPOC.

Internare în spital

- Accentuare severă a simptomelor
- Fond de BPOC sever
- Apar semne noi (cianoză, edeme)
- Exacerbarea nu răspunde la tratamentul iniţial
- Boli asociate importante
- Apar aritmii
- Diagnostic incert
- Vârstă înaintată
- Susţinere precară la domiciliu

Dacă exacerbarea este foarte severă, cu risc vital, pacientul trebuie internat în terapie intensivă, în vederea intubaţiei oro-traheale şi ventilaţiei mecanice.

Internare în terapie intensivă

- Dispnee severă ce răspunde neadecvat la terapia iniţială
- Confuzie, letargie, comă
- Hipoxemie persistentă sau în agravare (PaO_2<50 mmHg), acidoză respiratorie severă/în agravare în ciuda oxigenului şi ventilaţiei noninvazive

Indicaţii de ventilaţie mecanică invazivă

- Dispnee severă cu folosirea muşchilor accesori, respiraţie paradoxală
- Frecvenţa respiraţiei > 35/min
- Hipoxemie ameninţătoare de viaţă (PaO_2<40 mmHg)
- Acidoză severă
- Stop respirator
- Somnolenţă, conştienţă alterată
- Complicaţii cardiovasculare: hipotensiune, şoc etc.
- Alte complicaţii (sepsis, tulburări metabolice, embolie pulmonară, pneumonie, pleurezie masivă)

Acest tablou este dat de regulă de oboseala muşchilor respiratori care nu mai permit pacientului să respire singur.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament cu CS orali în exacerbările BPOC

- Acţionează pe edemul de mucoasă? Pe bronhospasm?
- Doze mici (30 mg/zi), 14 zile;
- Eficacitate dovedită:
  - ameliorare rapidă a VEMS
  - reducerea duratei de spitalizare
- Fără efect pe frecvenţa exacerbărilor

Corticoterapia orală este sigur eficace în exacerbările BPOC, ducând la ameliorarea rapidă a VEMS şi la reducerea duratei de spitalizare. Nu este dovedit că tratamentul cu CS orali al unei exacerbări măreşte intervalul de timp până la următoarea.

Concluzii

- CS inhalatori
  - pot fi utili la bolnavii stabili (reducerea frecvenţei exacerbărilor, calitatea vieţii),
  - efect mai bun la cazuri mai severe
- CS orali
  - utili în exacerbări
  - evaluare atentă a raportului risc/beneficiu pentru tratamentul cronic
- Este necesară selectarea pacienţilor cu BPOC care au şanse de a răspunde la CS orali

Se impun studii suplimentare pentru definirea criteriilor de tratament cu CS în BPOC.

Scanned with OKEN Scanner

Corticosteroizii în tratamentul pneumopatiilor interstiţiale difuze

Prof. Dr. I. P. Stoicescu, Dr. Delia Marta
Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

Pneumopatiile interstiţiale difuze (PID) cuprind un grup de aproximativ 200 de entităţi, foarte diferite ca definiţie, etologie, etiopatogenie, prezentare clinică, răspuns la tratament, evoluţie sau prognostic. Fiind vorba despre un capitol atât de vast, cel mai mult au variat definiţiile şi clasificările. Cea mai adaptabilă clasificare este cea propusă de Crystal în 1981 care împarte PID în funcţie de etiologie: de cauză cunoscută sau necunoscută.

PNEUMOPATII INTERSTIŢIALE – CLASIFICARE

DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ:
- Fibroză interstiţială difuză idiopatică
- Sarcoidoză
- Determinări pulmonare în bolile de colagen.
- Granulomatoze şi vasculite cu determinare pulmonară
- Sindromul alveolar hemoragic
- Eozinofiliile pulmonare şi granulomul eozinofil.

ALTELE:
- Proteinoza alveolară, histiocitoză X, tezaurismoze, scleroză tuberoasă, limfangioleiomiomatoză, neurofibromatoză etc.

DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ
- Medicamentoasă: Amiodarona, Aur, Metrotrexat etc.
- Toxică-inhalatorie **(Pneumoniile de hipersensibilizare)**
  - praf, pulberi
  - gaze, fum
- Infecţioasă: bacterii, fungi, protozoare, viruşi
- Radiaţii
- Neoplazii: limfangită carcinomatoasă
- Tulburări organice: ciroză, hepatită, uremie, insuficienţă cardiacă etc.

Dintre PID de cauză necunoscută, pentru pneumolog fibroza interstiţială difuză idiopatică şi sarcoidoza sunt entităţile cel mai frecvent întâlnite şi studiate atât din punct de vedere clinic, terapeutic, cât şi din punct de vedere epidemiologic.

Dintre celelalte entităţi, este de remarcat sindromul alveolar hemoragic, patologie descoperită o dată cu tehnica lavajului bronhoalveolar, el putând apărea în: colagenoze, granulomatoze, sindromul antifosfolipidic, stenoza mitrală, trombembolismul pulmonar, insuficienţa cardiacă etc.

PID de cauză cunoscută sunt mult mai uşor de clasificat, definit, diagnosticat şi tratat, elementul esenţial fiind stabilirea agentului etiologic. De regulă, prognosticul acestor afecţiuni este mult mai bun, în unele cazuri obţinându-se chiar vindecarea, ceea ce nu se poate spune însă despre fibroza interstiţială difuză idiopatică.

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMONIA (FIBROZA) INTERSTIŢIALĂ IDIOPATICĂ

LIEBOW-CARRINGTON 1967-1975	MYERS-KATZENSTEIN 1998	CONSENSUL INTERNAŢIONAL ATS/ERS 2000
Pneumonia interstiţială idiopatică obişnuită (PIO)	PIO	PIO
Pneumonia interstiţială descuamativă (PID)	PID	PID
Pneumonia interstiţială-limfoidă (PIL)		PIL
	Pneumonia interstiţială nespecifică (PIN)	PIN
Pneumonia interstiţială cu celule gigante (PICG)	Pneumonia interstiţială acută (PIA)	PIA
BRONŞIOLITĂ cu pneumonie interstiţială (BPI)	BPI	BPI
		BOOP (COP) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Fibroza interstiţială idiopatică (FID) este piatra de încercare a oricărui specialist pneumolog, căci este vorba de o boală caracterizată prin apariţia unei fibroze pulmonare progresive, de cauză necunoscută şi cu sfârşit fatal în ciuda tratamentului. Utilizarea pe scară largă a biopsiei pulmonare, a lavajului pulmonar şi a tomografiei computerizate a dus la modificarea vechii clasificări a lui Liebow, impunându-se, în 1998, clasificarea lui Myers şi Katzenstein, pentru ca în final să fie adoptată cea propusă în 2000 de consensul internaţional ATS/ERS. Această ultimă clasificare menţine cele cinci tipuri iniţiale, dar la care se adaugă două noi varietăţi anatomo-patologice distincte. Diferenţierea anatomo-patologică este extrem de dificilă, necesitând specialişti de marcă.

COLAGENOZE CU DETERMINARE PULMONARĂ

- Sclerodermia
- Artrita reumatoidă
- LES
- Dermatopolimiozită
- Sindrom Sjogren
- Colagenoze mixte
- Spondilita anchilopoetică
- Artrita psoriazică
- Boala Behçet
- Sindrom Marfan

Aceste colagenoze sunt clasificate tot în cadrul PID de cauză necunoscută. Modificarea pulmonară apare în contextul evolutiv al bolii de bază, fiind de obicei de prost augur.

Scanned with OKEN Scanner

GRANULOMATOZE ŞI VASCULITE PULMONARE

- Granulomatoze: Wegener, limfomatoidă, alergică, sarcoidoză, bronhocentrică
- Angeită Churg-Strauss
- Poliangeita microscopică (Poliarterita nodoasă)
- Purpura reumatoidă Henoch-Schönlein
- Colagenoze

Cele mai frecvente determinări pulmonare sunt date de către granulomatoze, cea mai cunoscută fiind granulomatoza Wegener.

EOZINOFILIA PULMONARĂ ŞI GRANULOMUL EOZINOFIL

- Eozinofilia pulmonară cronică
- Eozinofilia pulmonară acută
- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Sindromul Loffler
- Eozinofilia la medicamente
- Eozinofilia tropicală
- Sindromul hipereozinofilic
- Granulomatoza alergică
- Granulomul eozinofil

Eozinofilia pulmonară şi granulomul eozinofil sunt în general uşor de diagnosticat.

PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIZARE

- Plămânul de fermier
- Bagasoza
- Plămânul celor ce lucrează în ciupercării
- Plămânul lucrătorilor în malţ
- Boala umidificatorilor
- Boala spălătorilor de brânză
- Alveolita la detergenţi
- Plămânul crescătorilor de păsări
- Inhalarea de pulbere de retrohipofiză

Scanned with OKEN Scanner

Pneumonitele de hipersensibilizare (alveolite alergice extrinseci) sunt apanajul civilizaţiei moderne, ele fiind datorate unei reacţii de hipersensibilizare apărută ca rezultat al inhalării repetate de diverse antigene. Factorii de mediu, geografici şi genetici intervin şi ei, făcând din pneumonita de hipersensibilizare un sindrom clinic dinamic.

PNEUMOPATIA INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ IDIOPATICĂ (PIDI)

Răspuns favorabil la cel puţin 1/3 din cazuri tratate cu corticoizi
Indicaţie: Supresia alveolitei cronice
- ↓migrarea neutrofilelor şi limfocitelor
- ↓enzime proteolitice şi factori chemotactici

Doze: 1,5-2,0 mg/kgc/zi, nu peste 100 mg/zi
Ritm: o singură doză dimineaţa zilnic.
Durata: 2-3 luni doza iniţială – răspuns favorabil – reducere 1-2 mg/săpt. până la 0,5 mg/kgc/zi încă 3-6 luni
Degradare: creşte doza la cea precedentă
0,25 mg/kgc/zi – doza de întreţinere

PIDI sau pneumonia interstiţială obişnuită (PIO) este o afecţiune de cauză necunoscută cu sfârşit fatal, media de supravieţuire fiind de 2,8 ani.

De 40 de ani corticosteroizii reprezintă tratamentul de primă linie al acestor afecţiuni deşi nu se poate spune că eficienţa lor ar fi fost determinată prin studii prospective, randomizate, dublu-orb şi placebo controlate, iar efectele lor secundare sunt notabile. Nu există suficiente date care să demonstreze eficienţa cortizonicelor în PIO.

Datele actuale au demonstrat că doar 10-30% dintre subiecţii cu PIO răspund parţial şi tranzitoriu la tratamentul cu cortizon, astfel încât s-a postulat aforismul „un pacient cu fibroză interstiţială idiopatică, dacă a răspuns bine la tratamentul cu prednison este foarte sigur că nu are fibroză interstiţială idiopatică".

Indicaţia prednisonului este dată de acţiunea acestuia asupra proesului inflamator, iar dozele de administrare sunt mari, scăderea lor până la doza de întreţinere adaptându-se în funcţie de evoluţia clinică, radiologică şi funcţională.

PID (continuare)

Recidiva – reluarea tratamentului
Prevenire recidivei – ? Doze mici – tratament continuu

Administrare intermitentă
Puls terapie în formele agresive (Hamman Rich)
METILPREDNISOLON 2 g i.v. o dată pe săpt. plus 0,25 mg/kgc/zi zilnic sau – 0,5-1 g/zi i.v. 3-6 zile, apoi 40-60 mg prednison/zi p.o.
- **Alternant o zi corticosteroizi, o zi imunosupresoare**

Scanned with OKEN Scanner

Recidiva impune reluarea tratamentului cu prednison în doze mari, deşi tot mai mult devine acceptată ideea unui tratament „pe viaţă", în doze mici, tocmai în ideea prevenirii recidivelor.

Foarte agreată în ultimii ani este administrarea intermitentă, bine tolerată şi cu efecte secundare mai puţine.

Tratamentul asociat prednison + azatioprină sau ciclofosfamidă a demonstrat rezultate ceva mai bune (răspuns terapeutic între 10 şi 50% din cazuri), fără a avea însă o certificare prin existenţa unor studii controlate.

PID (continuare)

ALTE MEDICAŢII POSIBILE:

- Interferon
- Lovastatin
- Pirfenidonă
- N-Acetilcisteină
- Pentoxifilină
- Anti-TNF α
- Colchicină
- Prostaglandina E
- Inhibitori enzimă de conversie
- Leucotriene
- Relaxină
- Endotelin 1

TRANSPLANTUL

Alte medicaţii utilizate, cu rezultate disparate, dar de perspectivă, se bazează pe acţiunea antifibrotică de stopare a fenomenului inflamator şi a fibrozei consecutive.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute cu interferon γ şi anti-TNF a căror utilizare a dus la creşterea calităţii vieţii.

Transplantul pulmonar asigură o supravieţuire de 3-4 ani în plus.

SARCOIDOZA

- Evoluţie imprevizibilă – frecvent rezoluţie spontană
- Nu există un indicator precis privind momentul optim al începerii tratamentului
- Vindecarea spontană = recidive mai rare
- Tratament scurt = recidive mai frecvente
- Formele cu debut acut evoluează spontan favorabil (90%)
- Trataţi – netrataţi: după 15 ani situaţii similare
- Medicaţia de elecţie: corticoterapia

Scanned with OKEN Scanner

- Sarcoidoza este o afecţiune cu o incidenţă, pe statisticile mondiale din 1999, de 10‰.
- Se caracterizează printr-o tulburare imunologică, prin excelenţă, care afectează mai multe componente ale sistemului imunitar, la o persoană cu predispoziţie pentru sarcoidoză şi care este posibil să aibă expunere la o serie de agenţi de mediu necunoscuţi încă.
- Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor clinico-radiologice sugestive, însoţite de un aspect tipic de granulom epitelioid fără cazeificare. O caracteristică a sarcoidozei este prezenţa unei rate crescute de remisii spontane (60-70% dintre pacienţi), astfel încât momentul începerii tratamentului este deseori greu de stabilit. S-a observat că în cazurile de vindecare spontană recidivele sunt mult mai rare, în timp ce un tratament scurt (6 luni) predispune la recidive mult mai frecvente.

Formele cu debut acut, de obicei, evoluează spontan favorabil în 90% din cazuri, iar per total evoluţia spre cronicizare se observă la 10-30% din cazuri. Mortalitatea este de 1-5% cu o rată a sechelelor întâlnită la 10-20% dintre pacienţi.

Există studii care au arătat că după 15 ani grupul pacienţilor trataţi prezintă situaţii similare cu cel al pacienţilor netrataţi.

Tratamentul de elecţie este cortizonul iar proporţia de pacienţi care necesită tratament, într-un moment oarecare al evoluţiei naturale a bolii, este de 30-50%.

SARCOIDOZA (CONTINUARE)

Indicaţiile corticoterapiei:

Absolute:
- Atingere organe vitale
- Determinări parenchimatoase pulmonare
- Recidiva

CATEGORIE	TRATAMENT
• Pacient asimptomatic	• NU
• P. simptomatic cu prognostic bun	• Observaţie (2 ani)
• Simptome + disf. ventil. uşoară	• Observaţie (2-6 luni). DA-agravare
• Simptome + disf. v. uşoară/medie	• Observaţie (3-6 luni). DA dacă nu se ameliorează spontan sau se agravează
• Simptome severe + disf. v. severă	• DA

Atingerea viscerală (inimă, splină, piele, muşchi, creier, rinichi, ficat, ochi) este iniţială în 4-70% din cazuri şi impune tratament obligatoriu.

Supravegherea pentru cei din stadiul I se va face cu control tot la 6 luni, iar la cei din stadiile II, III, IV tot la 3-6 luni şi încă 3 ani după întreruperea terapiei, fiind demonstrat faptul că, la pacienţii care au necesitat tratament pentru obţinerea remisiei, rata recăderilor este cuprinsă între 14-74%.

Dacă radiografia se menţine normală timp de trei ani se poate înceta urmărirea cazului.

Pacienţii vor fi monitorizaţi toată viaţa.

Scanned with OKEN Scanner

Sarcoidoza – tratament

Doze: 0,5 mg/kgc/zi echivalent în prednison per os
Ritm: zilnic sau intermitent (0,75 mg)
Durata: Doza inițială 1-2 luni, apoi scădere cu 5-10 mg la 10 zile până la 15 mg/zi care se continuă până la 12 luni
Uneori, 5-10 mg/zi pe durată lungă – previne recidivele
Inhalator ? în general neagreat.
800-1600 ug/zi 1 an
Reduc simptomele și necesarul de corticoizi pe cale sistemică

Pentru sarcoidoza pulmonară, de regulă, dozele inițiale sunt între 20-40 mg prednison/zi valori mai mari fiind necesare în cazul atingerilor cardiace sau neurologice (1 mg/kgc/zi).

* Tratamentul este obligatoriu pentru minimum 12 luni, unii autori indicând 18 luni.
* Pacienții cu recidive frecvente necesită corticoterapie pe viață.
* Efectul corticoterapiei inhalatorii este controversat, fiind indicat în general la pacienți cu hiperreactivitate bronșică sau tuse.

Alternative terapeutice:
- metotrexat 10-25 mg/săptămână
- azotioprina 50-200 mg/zi
- ciclofosfamidă 50-250 mg/zi (în cazuri dificile)
- hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (timp de 6 luni).

BOOP

Infecții, ARDS, transplant, colagenoze, pneumonia de hipersens., inhalații de fum toxic, pneumonii de aspirație, idiopatice
Doze: 1 mg/kgc/zi metilprednisolon
Ritm: zilnic
Durata: 2-3 luni, apoi reducere cu 1 mg/săptămână
– continuare cu doze mici 5-10-15 mg/zi luni sau ani
Doze: 1 mg/kgc/zi zilnic până la remisie
Ritm: intermitent
Durată: 6-12 săptămâni 40 mg; 4-6 luni 20-30 mg
12-18 luni: 5-10-15 mg
Cazuri grave: PULSTERAPIE!

Prescurtarea denumirii *Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia* (BOOP) apare în contextul diverselor afecțiuni, cum ar fi: infecții grave, ARDS, transplante, pneumonii de aspirație, de hipersensibilizare.

Diagnosticul este dat de aspectul pe lavajul pulmonar sau pe biopsia bronșică, iar tratamentul de elecție este cu cortizonice, doza de început fiind de 1 mg/kgc/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

- Medicaţia antifungică – eficacitate discutabilă
- Doze: recomandări variate
  - 0,5 mg/kgc/zi echivalent în prednison
  - 1-1,5 mg/kgc/zi urmată de trat. intermitent
  - Doze mari până la răspuns clinic, apoi 5-10 mg/zi pe durată lungă
  - Corticoterapie până la remisie şi reluare în funcţie de nivelul IgE

!!! Diseminare aspergilară în corticoterapia cronică !!!

Medicaţia cortizonică este obligatorie, existând mai multe modele (scheme) de terapie. Medicaţia antifungică are o eficacitate discutabilă. Nu există studii suficient de elaborate care să ofere scheme clare de tratament. Tratamentul cu itraconazol duce totuşi la creşterea perioadei de remisie faţă de cei care nu au luat medicaţie antifungică.

INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI ÎN PNEUMONIA CU EOZINOFILE

- **FORMA ACUTĂ:**
  - METILPREDNISOLON i.v.: 60-125 mg/6 h, 2/4 zile
  - PREDNISON: 40 mg/zi
    - Ritm: zilnic
    - Durată: 2 săptămâni →**individualizare** →2-4 luni
- **FORMA CRONICĂ:**
  - DOZĂ: Prednison 1 mg/kgc/zi
  - RITM: zilnic
  - DURATĂ: 1-2 săptămâni după care se scade la 30-40 mg (intermitent) 2 luni, apoi 6-12 luni cu 10-20 mg

În pneumonia cu eozinofilie, medicaţia de elecţie este tot prednison sau derivaţii acestuia, cu rezultate bune.

CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ ÎN COLAGENOZELE CU DETERMINARE PULMONARĂ

- Determinări pulmonare = prognostic sever
- Eficacitate remarcabilă dar nu exhaustivă
- Tratament de lungă durată de obicei asociat
- Fenomene secundare inevitabile

Scanned with OKEN Scanner

1. Determinările pulmonare în cadrul acestor boli sunt frecvente şi pot fi datorate infecţiilor, toxicităţii medicamentoase sau pot apărea ca manifestări specifice procesului imun.
2. Tratamentul cortizonic variază în funcţie de colagenoză şi de gradul afectării respiratorii, deseori impunându-se o comnbinaţie între corticosteroizi şi citostatice.

POLIMIOZITA ŞI DERMATOMIIOZITA

- Afecţiuni rare cu afectare frecventă cardiacă, dar şi pulmonară
- Tratament: corticosteroizi şi imunosupresoare

Corticosteroizi:
- Doză: 60-100 mg/zi sau 1-1,5 mg/kgc/zi
- Durată: 3-6 luni – scăderea dozei – continuare ani de zile cu 10-20 mg/zi
- Ritm: zilnic
- Asociere: azathioprină, methotrexat

Atenţie! – miopatie cortizonică

Atingerea pulmonară este de rău augur, îndeosebi când mimează, histologic, aspectul de fibroză interstiţială idiopatică. În aceste situaţii doar 33% dintre pacienţi supravieţuiesc la 5 ani. Prognostic mai bun au pacienţii cu aspect de BOOP sau altă pneumopatie interstiţială difuză.

Sclerodermia

- Cele mai frecvente determinări pulmonare (17%)
- Supravieţuirea la 5 ani – 38% (9% la cei cu DCO sub 40% din prezis)
- Corticosteroizii au eficacitate discutabilă, indicaţii numai în afectarea pulmonară
- Ameliorarea simptomelor fără a influenţa evoluţia
- D-penicillamina – rezultate promiţătoare
- Antiagregante plachetare, blocante de Ca, interferon

Afectarea pulmonară sub forma pneumopatiei (fibrozei) interstiţiale difuze este o determinare frecventă în sclerodermie, fiind prezentă în 70-80% din cazurile la care s-a efectuat necropsia. Manifestările clinice şi funcţionale apar pe parcursul vieţii la aproximativ 17% dintre pacienţi, în timp ce incidenţa modificărilor radiologice, îndeosebi pe tomografia computerizată, este de aproximativ 25-26%.

Afectarea factorului de transfer DCO indică un prognostic rezervat, scăderea acestuia sub 40% indicând o supravieţuire la 5 ani de aproximativ 9%.

Corticosteroizii, utilizaţi în stadiile timpurii ale fibrozei pulmonare, au rezultate discutabile, fiind utili însă în stadiile mai avansate, când îmbunătăţesc valorile DCO şi ale capacităţii vitale şi duc la resorbţie parţială a alveolitei.

Scanned with OKEN Scanner

D-penicilamina, prin inhibarea sintezei de colagen şi a maturizării fibroblastelor, duce la îmbunătăţirea valorii DCO.

Dintre agenţii citotoxici, cea mai eficientă, îndeosebi asupra alveolitei, este ciclofosfamida sub formă de puls terapie sau per os.

Eficienţa altor medicaţii rămâne de demonstrat prin studii controlate.

LES

- 22% supravieţuitori la 5 ani înainte de era corticosteroizilor
- 90% supravieţuire la 5 ani actualmente

Tratament cât mai precoce!

- **Doze:** 1-1,5-2 mg/kgc/zi echivalent în prednison
- **Ritm:** zilnic/pulsterapie!?
- **Durata:** – doza iniţială 2-3 luni
  – scădere progresivă în funcţie de evoluţie
  – 15-20 mg/zi doză de întreţinere 1 an şi peste
- Asociat cu azathioprina sau ciclophosphamida
- Produs: metilprednisolon, prednisolon, triamcinolon ş.a.

Deşi determinările pulmonare sunt relativ frecvente, apariţia fibrozei pulmonare cronice este rară. Cele mai frecvente manifestări sunt pneumoniile lupice acute şi hemoragiile alveolare.

Asocierea prednisonului cu medicaţia imunosupresoare, ca azatiprina (2-2,5 mg/kgc/zi) sau ciclofosfamida (2 mg/kgc/zi) este benefică mai ales în pneumonia acută lupică, forma gravă, în care mortalitatea atinge valori de 50%.

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

- 5% din cazuri fac determinări pulmonare
- Corticoterapia are indicaţii în fazele prefibrotice (BOOP, infiltraţie interstiţială, bronşiolită obliterantă, pleurezie)
- Răspuns la tratamentul cu CS este dificil de apreciat – în general eficace

Corticoterapia este indicată în cazul afectării pulmonare!

- Biopsie pulmonară prealabilă?
- Azathioprina, ciclophosphamida şi metrotexat = alternative
- Plasmafereza – utilă
- Doze, durata, asemănătoare cu LES

Deşi statisticile indică prezenţa determinărilor pulmonare într-o proporţie scăzută (5-6%), determinarea sistematică a factorului de transfer demonstrează afectarea acestuia la 40% din

Scanned with OKEN Scanner

cazuri. Biopsii pulmonare efectuate la un grup neselectat de pacienţi cu PR au demonstrat prezenţa de leziuni interstiţiale în 80% din cazuri, deşi 50% din total erau complet asimptomatici.

Asocierea fibrozei interstiţiale difuze pulmonare la un pacient cu PR indică un prognostic sever, supravieţuirea acestor pacienţi la 5 ani fiind de 40%.

Corticosteroizii reprezintă medicaţia de primă intenţie în doze de 1 mg/kgc/zi 6-8 săptămâni, cu scăderea treptată a dozei în funcţie de evoluţie până la 15-20 mg, doză ce va fi menţinută ani de zile în caz de răspuns iniţial favorabil.

Tratamentul cu azatioprină, ciclofosfamidă sau metotrexat singure sau în asociere cu prednison a dat rezultate favorabile fără a exista însă studii controlate în acest domeniu.

Transplantul pulmonar, ca ultimă soluţie a fazelor finale de evoluţie a FID, este de luat în considerare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ATS/ERS International Consensus Statement. Idipathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am JResp Care Med* 2000; 161: 646-664.
2. Barnes P.J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness; *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990; 141: S70-S77.
3. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids for asthma; *N.Engl.J.Med.* 1995; 332: 868-875.
4. Barnes PJ., Pedersen S., Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids, new developments. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1998, 157 3: 1-53.
5. Bourke SJ, Dalphin SJ et col. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Resp J* 2001; 18: Suppl 32, 81S-89S.
6. Bunu C., Schneider F., Paunescu V., Vancea D., Tudorache V.M. Effects of corticotherapy on the recruitment and function on broncho-alveolar levage cells in asthmatic patients; *Fiziologia. Physiology;* 1-2 (7); 5; 1995; p.13-16.
7. British Thoracic Society Recomandation. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: suppl 1, S1-S30.
8. Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al (ERS TASK FORCE). Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J,* 1999, 13: 1198-1208.
9. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol,* 1996, 98: 1016-1018.
10. Costabel V. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Resp J* 2001; 18: Suppl 32, 56S-68S.
11. Crystal RG, Sadek J, Ferrans V. Interstitial lung disease: current concept of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-568.
12. Demedts M, Wells AV et al. Interstitial lung disease: an epidemiological overview. *Eur Resp J* 2001, 18 suppl 32; 2S-16S.
13. Du Bois RM, Wells AV. Cryptogenic alveolitis/ idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2001; 18: Suppl 32, 43S-55S.
14. Du Bois RM, Costabel V, Noble P. Management strategies and treatment options for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Evening Symposium. ERS 2002 Annual Congress, Stockholm.
15. Gibson SJ, Prescot RJ et al. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.
16. Hall IP. Pharmacogenetics ans asthma: seeking a genetic basis for variation in response to drug treatment, *Asthma J,* 1999, 4: 58-64.
17. Karin M, Saatcioglu F. Negative transcriptional regulation by the glucocorticoid regulation by the glucocorticoid receptors is responsable for glucocorticoids in asthma, mecanisms and clinical action. Ed. Schleimer RP, Busse WW, M. Decker, 1997, pp 29-52.
18. Lamblin C, Bersoin C et al. Interstitial lung disease in colagen vascular diseases. *Eur Resp J* 2001; 18: Suppl 32, 69S-80S.
19. National Heart Lung and Blood Institute (2002). Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of health, Bethesda 2002.
20. Sotlieb JE et al. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to coticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

REUMATOLOGIE

COORDONATOR:
Prof. Dr. EUGEN POPESCU

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Glucocorticoizii (GC) reprezintă una dintre clasele de medicamente farmacologic active. Timpul lung scurs de la prima lor utilizare clinică (Hinch 1950) în tratamentul poliartritei reumatoide a evidenţiat numeroase beneficii clinice, dar în acelaşi timp a conturat mai exact şi consecinţele negative ale tratamentului îndelungat.

Cei peste 50 de ani de folosire au născut multiple controverse, care, în final, au dus la reformularea mai exactă a indicaţiilor, la clarificarea contraindicaţiilor şi a efectelor secundare, la cântărirea avantajelor şi riscurilor.

Cu toate controversele iscate, glucocorticoizii rămân o clasă de medicamente larg utilizate în patologia reumatologică şi în alte domenii medicale, datorită în special proprietăţilor lor antiinflamatorii şi imunodeprimante. Utilizarea lor în reumatologie este foarte largă şi unanim acceptată. Corticoterapia este pivotul terapeutic al bolilor de colagen şi al multor alte boli reumatice inflamatorii şi degenerative care au în evoluţia lor perioade inflamatorii articulare exudative. Modalitatea de administrare a cortizonicelor este foarte variată, atât pe cale orală cât şi pe orice cale parenterală, ţintindu-se efecte generale sau locale.

O să punctăm câteva elemente în această problemă vastă a medicaţiei glucocorticoide. Aşa cum se ştie, GC au fost folosiţi pentru prima oară într-o boală reumatică. După aceea, raza lor de indicaţie s-a extins şi în alte domenii. Exploatăm două dintre proprietăţile lor, extrem de importante: proprietatea antiinflamatoare şi cea imunosupresoare.

PUNCTE ALE DISCUŢIEI

- Inflamaţia în reumatologie – *cauze şi mecanism de producere*
- Glucocorticoizi – *structură, caractere (chimice şi clinice), administrare*
- Poliartrită reumatoidă – *sinopsis patogenic, utilizarea GC*
- Lupusul eritematos sistemic – *patogenie, terapia corticoidă*

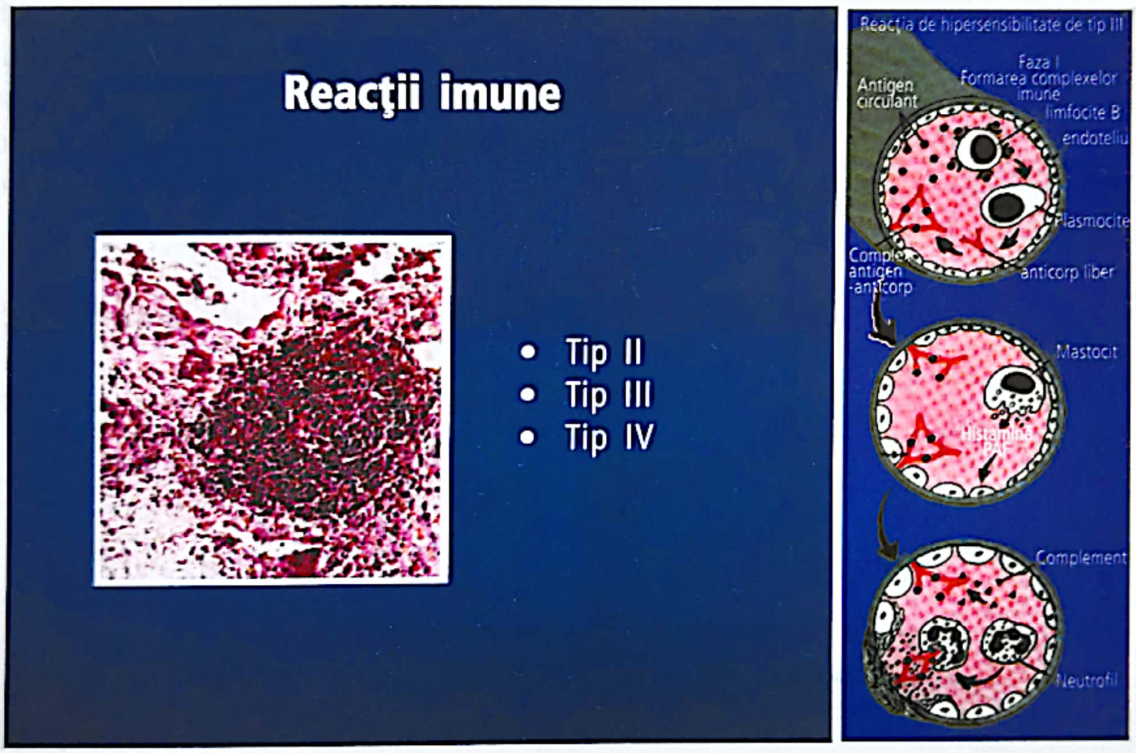
Scanned with OKEN Scanner

CAUZELE INFLAMAŢIEI ÎN REUMATOLOGIE

Factori

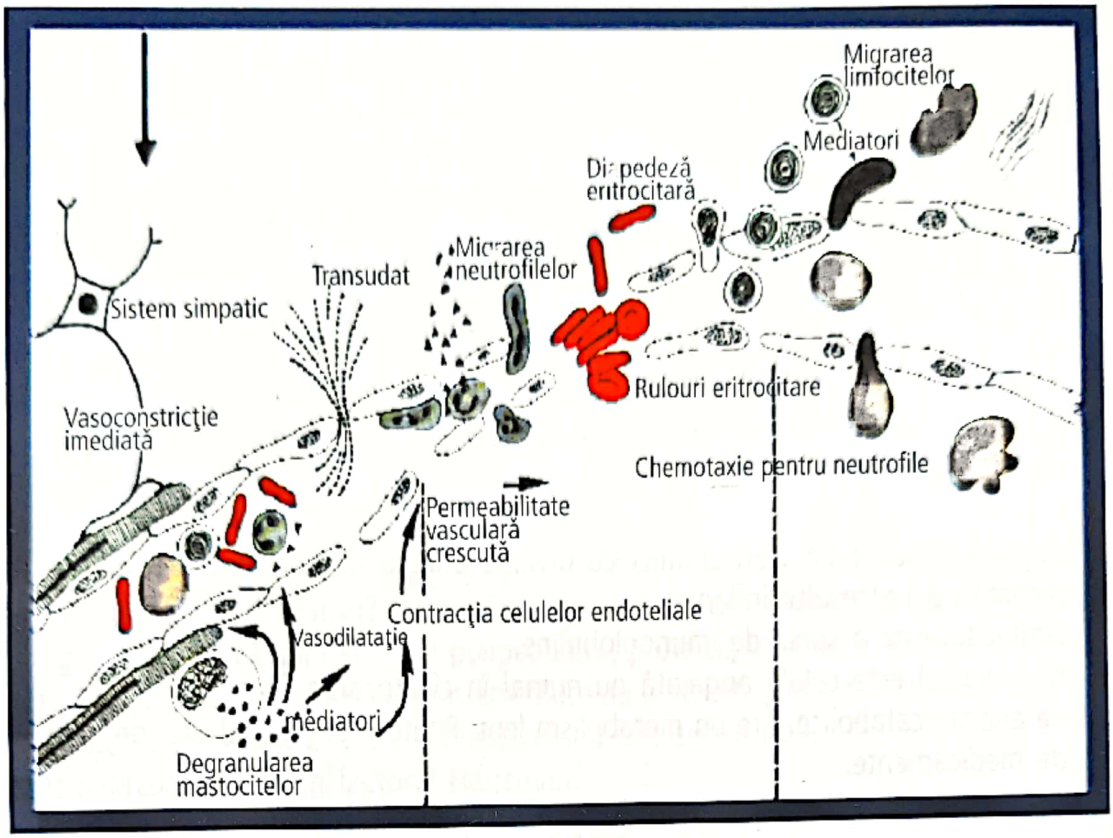
- Fizici – artrita microcristalină
- Hemodinamici – necroza avasculară
- Infecţioşi – artrite septice
- Imuni – reacţii imune (reacţia imună de tip II, dar mai ales de tip III şi IV)

Numai unul dintre factorii etiologici din reumatologie lipseşte, şi anume factorul chimic.



Toate cauzele care produc inflamaţie acţionează şi iau calea comună a procesului inflamator. Acesta se realizează în cel mai distal punct al arborelui circulator: capilare, arteriole şi venule şi doar ţesuturile vascularizate suferă un proces inflamator. Corneea, cristalinul şi cartilajul nu suferă de proces inflamator decât atunci când sunt invadate de vase de sânge, când suferă un proces de neovascularizaţie. La procesul inflamator (care se desfăşoară în acest punct distal al arborelui circulator) participă două categorii de elemente: celulele şi mediatorii chimici.

Scanned with OKEN Scanner



Structura care participă la acest extrem de important proces patologic este celula. Există multiple tipuri de celule implicate care îşi modifică comportamentul, secreţia, funcţia ca urmare a unor stimuli din mediu (mai ales chimici, adică mediatori chimici elaboraţi chiar de aceste celule, sub influenţe autocrine, paracrine, endocrine). Elaborarea lor este consecutivă unor stimuli fizici sau chimici din mediu.

CELULE IMPLICATE

- Miocitul vascular
- Mastocitul perivascular
- Celula endotelială
- Fibroblastul
- Polimorfonuclearul (PMN)
- Mononuclearul (MoN)
- Monocitul (Mo)
- Macrofagul (Ma)
- Limfocitul (Li)
- Trombocitul

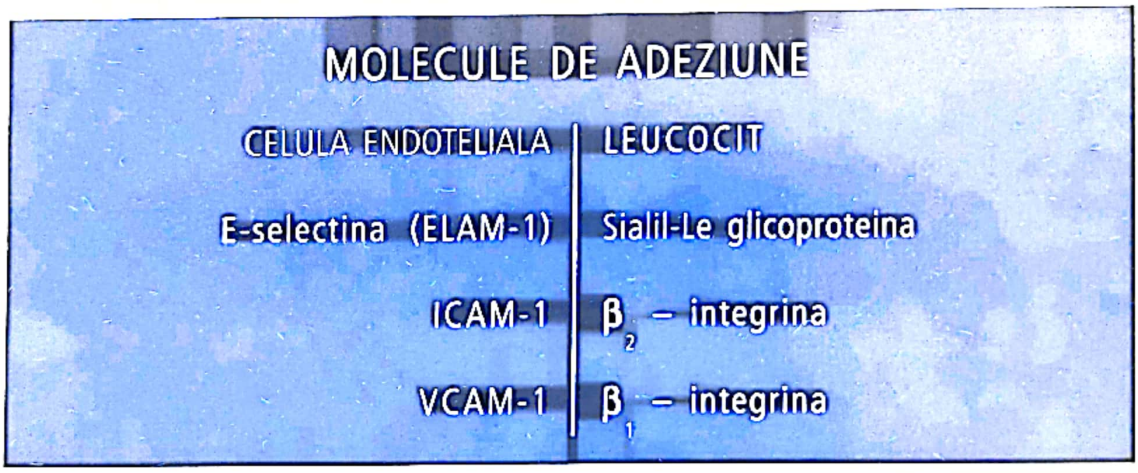
Aceste celule sunt dispuse la capătul arteriolar şi la capătul venular. La capătul arteriolar, miocitul perivascular suferă iniţial o vasoconstricţie foarte efemeră, de câteva secunde, la debutul procesului inflamator, urmată de vasodilataţie, generată de stimuli nervoşi sau stimuli chimici: histamină mastocitară. A doua celulă (care este poate cea mai importantă în procesul inflamator) este celula endotelială a venulei postcapilare, care are o dinamică extrem de mare şi proprietăţi nebănuite. Unele din studiile cele mai aprofundate asupra fiziologiei acestei celule au fost făcute de compatriotul nostru, laureat al premiului Nobel, George Emil Palade, care a arătat că este celula din

Scanned with OKEN Scanner

organism care are cel mai mare număr de receptori pentru histamină din toată economia organismului, fiind aşadar extrem de reactivă la acest stimul chimic. În procesul inflamator ea afişează pe faţa endoluminală diverse molecule de adeziune, care cheamă celule circulante şi astfel pe aici vor trece în ţesuturi diverse celule circulante implicate în apărare. Este un exemplu de atracţie care se realizează între celula endotelială şi un leucocit.

Între celulele circulante de menţionat sunt: PMN, MON, trombocitul etc.

- Miocitul vascular răspunde prompt la mediatori chimici şi la stimuli vegetativi.
- Mastocitul perivascular are mediatori tezaurizaţi în granule, ce se eliberează prin degranulare.
- PMN este un rezervor uriaş de enzime catabolice cu specificităţi pentru oricare suport biochimic: proteic, lipidic, glucidic şi care are o viaţă tisulară redusă. Este atrasă de chemoatractanţi de tipul C5 şi LTB4.
- Mononuclearul (Mo/Ma) este de asemenea angajat în procesul imunologic, fiind o fabrică importantă de mediatori chimici cu diverse adrese faţă de toate celulele. Este placa turnantă a procesului inflamator.
- Limfocitul este o sursă de imunoglobuline.
- Fibroblastul este celula angajată nu numai în cicatrizarea fibroasă dar şi în elaborarea de enzime catabolice. Are un metabolism lent. Poate fi puţin şi destul de greu influenţat de medicamente.



Aceste molecule dezvoltă capacitate de atracţie pentru celulele circulante, în cazul de faţă un polimorfonuclear. Varietatea lor este extremă şi sunt greu de reţinut toate.

Chemarea diferenţiată a acestor tipuri de celule este urmarea afişării diferenţiate endoluminale de diferite molecule de adeziune.

Sunt ilustrate câteva perechi de molecule implicate în atragerea şi transvazarea leucocitelor. Lumea lor este însă mare. Este un nou univers care trebuie explorat.

Alte celule care trebuie menţionate sunt:

- Fibroblastul – sinteza de matrix extracelular, colagen, elastină, fibronectin, laminină, citokine. Are receptori pentru diverse citokine.
- Trombocitul este un rezervor important de mediatori chimici: histamină, heparină, SRS-A, factori de creştere. Histamină mai au mastocitul şi bazofilul.

Are şi mulţi receptori, ca de altfel toate celelalte celule.

Mastocitul se găseşte în jurul vaselor mici, bronhiilor şi nervilor, mai ales al celor din piele şi mucoase.

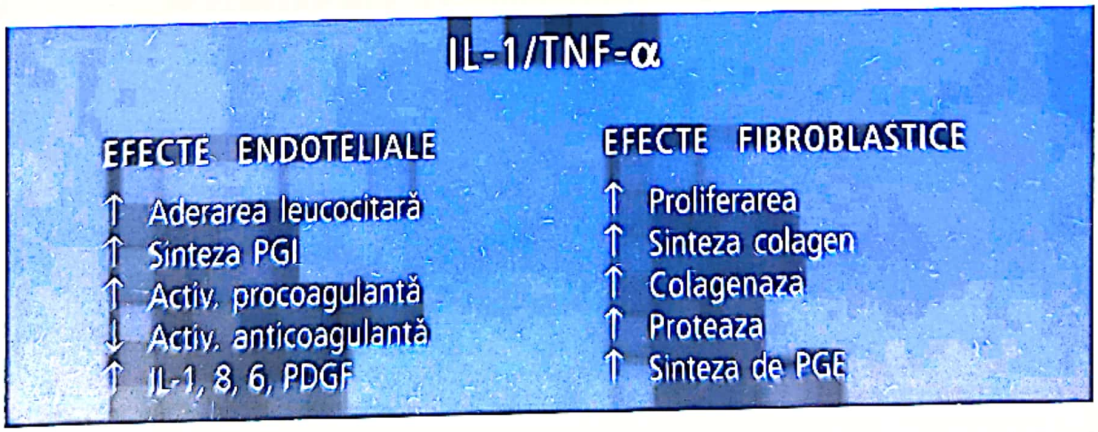
Scanned with OKEN Scanner

Cine sunt aceşti mediatori chimici? Sunt substanţe chimice de origine plasmatică şi celulară.
Cele de origine plasmatică sunt sisteme polipeptidice, proteice, care au în comun două principii:

- Desfăşurare în cascadă; treptele intermediare au proprietăţi enzimatice (mai ales proteazice) prin care se activează treptele următoare sau alte substraturi.
- Sunt interconectate prin factorul Hageman.

Mediatorii cu origine celulară sunt reprezentaţi de:

- Amine vasoactive: histamină, serotonină
- NO – produs de celula endotelială, Ma şi neuroni
- PAF din mastocite – vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii
- Citokine: substanţe chimice elaborate de diverse celule, mai ales de cele angajate în procesul inflamator, care se ataşează de receptori (alte substanţe chimice de pe alte celule) de tipul, IL-1, TNF-α
- Produşii acidului arahidonic din membranele bacteriene, celulare autohtone şi leucocitare.

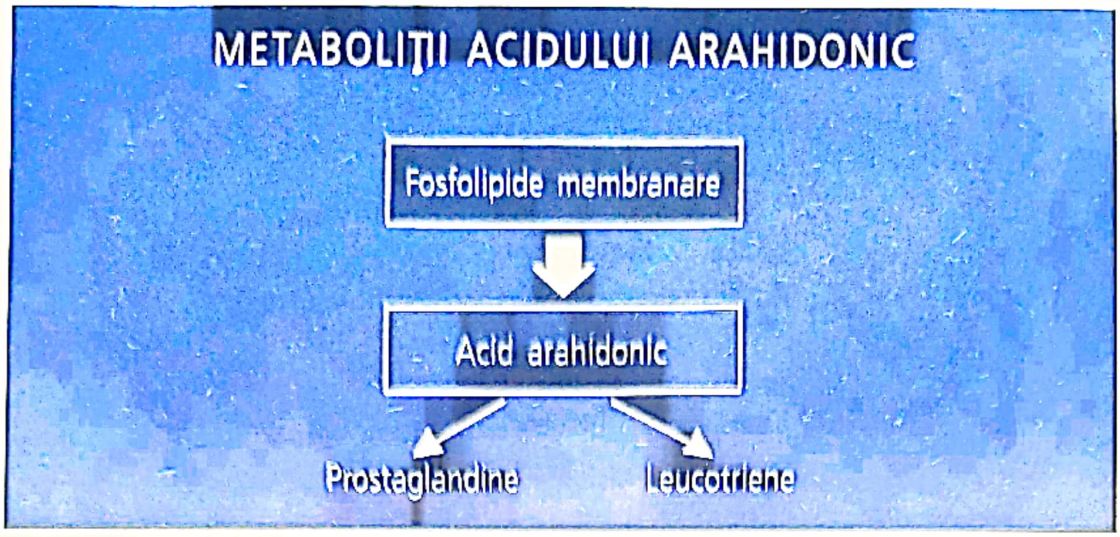


Am reţinut doi dintre aceşti mediatori chimici, care sunt profund implicaţi în inflamaţia din reumatologie. Ei au efecte sinergice marcate şi pe cele 2 celule: celula edotelială din venula postcapilară şi fibroblastul.

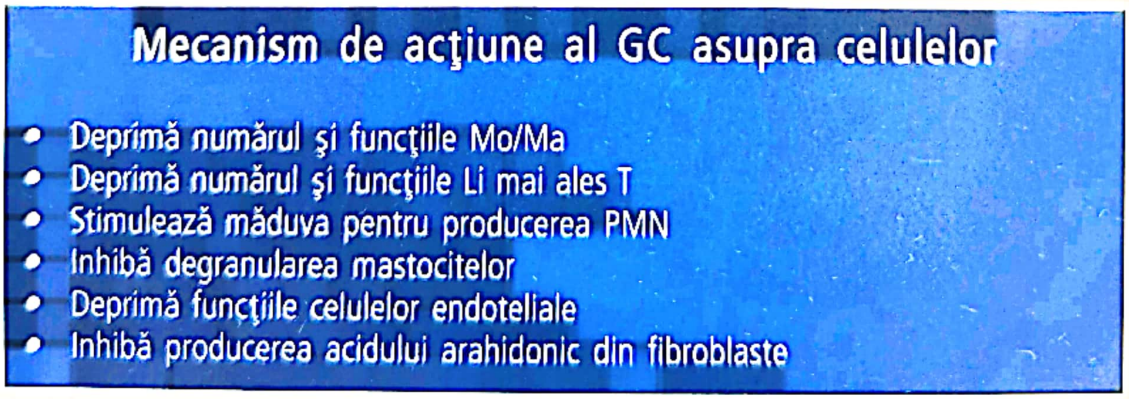
În plus, induc reacţii de fază acută inflamatorie:

- Febră, somnolenţă, scăderea apetitului, creşterea proteinelor fazei acute a inflamaţiei, neutrofilie, efecte hemodinamice (shock).

Scanned with OKEN Scanner



A doua categorie de mediatori este reprezentată de cei generaţi în membranele celulare din fosfolipide, sub influenţe enzimatice, prin forma intermediară de acid arahidonic şi cu două evoluţii posibile. Medicaţia din reumatologie fie încearcă să interfereze transformarea în acid din fosfolipide (corticoizii), fie încearcă să interfereze sinteza PG (AINS), fie blochează sinteza de LT (medicamente nefolosite în reumatologie). Aceşti mediatori au efecte sistemice (durere şi febră) sau se adresează leziunilor locale.



GC intră în celule şi interferează sinteze de elemente structurale, producând depleţie celulară, nu vor mai apărea monocitele şi limfocitele, scade numărul de celule, sinteza de mediatori chimici. Astfel, nu se mai elaborează o seamă de mediatori implicaţi în procesul inflamator, este inhibată expresia moleculelor de adeziune: celula endotelială nu mai recunoaşte celulele cu care intră în contact.

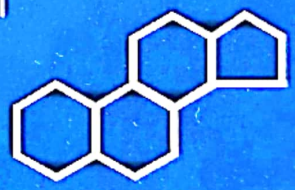
Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune al GC asupra mediatorilor chimici

- Inhibă producerea citokinelor
- Blochează formarea produşilor acidului arahidonic
- Inhibă expresia moleculelor de aderiune
- Inhibă sinteza şi eliberarea histaminei (prin stabilizarea membranelor lizozomale din celulele încărcate cu Hys: mastocitul, bazofilul şi trombocitul)
- Inhibă producerea de imunoglobuline (Ig)
- Reduce dramatic sinteza colagenazelor

S-a observat că tratamentul cu GC naturali, secretaţi de suprarenală, reduce marcat inflamaţia. GC naturali au două proprietăţi importante: antiinflamatorie şi de retenţie hidrosalină. Toate modificările care s-au adus moleculei GC naturali au avut două scopuri: să se şteargă efectele secundare, în special ale retenţiei hidro-saline (RHS) şi să se crească capacitatea antiinflamatorie. Plecând de la cortizon şi hidrocortizon s-a inserat o dublă legătură: preparatele delta (prednison şi prednisolon). Apoi s-au adăugat catene de metil sau fluor, şi s-au creat izomeri.

Modificări chimice ale GC naturali



- Dublă legătură – preparatele Δ
  prednison şi prednisolon

- Adăugare de – metil şi/sau fluor
  metil – *metilprednisolon*
  fluor – *triamcinolon*
  metil şi fluor – *dexametazona*

Scanned with OKEN Scanner

COMPUS	Putere antiinflam.	Retenţie Na+	Doza echiv./mg
Cortizon	0,8	0,8	25
Hidrocortizon	1	1	20
Prednison	4	0,8	5
Prednisolon	4	0,8	5
Metilprednisolon	5	0,5	4
Triamcinolon	5	0	4
Parametazonă	10	0	2
Betametazonă	30	0	0,75
Dexametazonă	30	0	0,75
Beclometazonă	40	0	0,5

Se observă că preparatul de bază de la care au plecat toate celelalte este hidrocortizonul, cu putere antiinflamatorie 1, coeficient de RHS 1, doza echivalentă 20 mg. În apariţia ulterioară a diverselor clase cortizonice creşte capacitatea antiinflamatorie şi scade RHS.

Timpul de ½ biologic al GC

- Mic (8-12 ore): *cortizon, hidrocortizon*
- Mediu (12-36 ore): *prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon*
- Lung (36-72 ore): *para, beta, dexa, beclo, metazona*

Timpul de înjumătăţire biologic este important deoarece permite calcularea intervalelor de timp necesare între administrări. Există preparate cu t de ½ mic, mediu, mare. Pe ultimele nu este bine să le folosim pentru perioade lungi de timp.

Mod de administrare

- Oral
- Parenteral – im, iv
- Local – intraarticular, burse, ţesuturi inflamate
  – topic (unguente, colire)

Scanned with OKEN Scanner

Reguli pentru administrarea intraarticulară

- Maxim 10 artrocenteze pentru articulaţiile mari
- Maxim 5 artrocenteze pentru articulaţiile medii, mici
- Maxim 3-4 artrocenteze/an la articulaţiile mari
- Maxim 2-3 artrocenteze/an la articulaţiile medii, mici
- Să fie artrită, nu artralgie (artrită cu exudat lichidian, altfel corticoidul este injectat în cartilaj, ducând la distrucţia acestuia)
- Doză proporţională cu mărimea articulaţiei

Durata activităţii după administrarea intraarticulară (zile)

Preparat	Durata
Hidrocortizon acetat	6
Hidrocortizon t-butilacetat	12,1
Prednisolon acetat	7,8
Prednisolon t-butilacetat	14,5
Metilprednisolon acetat	8,2
Dexametazona acetat	7,6
Dexametazona t-butilacetat	14,9
Triamcinolon diacetonid	7,7
Triamcinolon acetonid	14,2
Triamcinolon hexacetonid	21,2

Remarcăm faptul că toate aceste preparate sunt legate de un acetat, acetonid. Pentru că această conexiune chimică oferă proprietatea de a fi particulată, se creează suspensie, care poate fi fagocitată de sinoviocite de tip A, rude cu macrofagul. Astfel se dezvoltă efectele antiinflamatoare. Preparatele de tip hemisuccinat sunt insolubile, nu pot fi fagocitate şi sunt inutile în administrare intraarticulară, deoarece trebuie metabolizate în ficat, unde sunt de-succinate şi după aceea reuşesc să treacă în celule. Niciodată nu se administrează hemisuccinat în articulaţie.

Complicaţii ale administrării locale

- Infecţie
- Sinovită microcristalină
- Ruptură de tendon
- Hipopigmentaţie
- Atrofie de ţesut subcutan

Scanned with OKEN Scanner

Infecţia este o complicaţie iatrogenă.

Suspensia microcristalină, ca şi în atacul acut de gută, poate da iniţial o discretă reacţie inflamatorie (sinovită micro-cristalină).

Pentru a evita ruptura de tendon trebuie să injectăm cât mai departe de tendon.

Administrare orală

- Doze: mici (5-15 mg prednison)
  medii (15-40 mg prednison)
  mari (peste 40 mg prednison)
- Mod de administrare: zilnic, altern, intermitent
- Scăderea dozelor
- Sevrajul cortizonic

În ceea ce priveşte scăderea dozelor, se practică 2 modalităţi: scăderea în trepte constante, cu 10 mg/treaptă la doze mari, 5 mg/treaptă la doze medii, 2,5 mg/treaptă la doze mici. A doua modalitate este scăderea cu o cotă procentuală din doza dată: la 60 mg scăderea cu 6 mg, la 50 cu 5 etc.

Sevrajul cortizonic apare la scăderea dozelor. Ca atitudine terapeutică, rămânem mai mult timp pe această treaptă şi suplimentăm cu un AINS, evitând să creştem din nou dozele.

Administrare intravenoasă (i.v.) şi intramusculară (i.m.)

- Pulsterapie
- Minipulsterapie
- i.m. – preparate cu remanenţă

Pulsterapia implică administrarea de metilprednisolon, i.v., 1 g pe priză, 3-4 zile succesiv.

Minipulsterapia presupune administrarea de metilprednisolon (MP), 250 mg pe zi, câteva zile succesiv.

Nu folosim decât uneori preparatele retard administrate i.m., ca de exemplu atunci când suntem în etapa de scădere progresivă a dozei de GC oral şi am ajuns la o treaptă cu o stare clinică ce creează iar dificultăţi bolnavului.

Reacţii adverse reumatologice

- Osteoporoza
- Miopatia
- Necroza avasculară

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile adverse ale cortizonicelor sunt extrem de numeroase. Importante sunt cele care pot la un moment dat să mimeze o suferinţă reumatică şi ne obligă să creştem dozele, crezând că suferinţa este cea care a dat simptomele respective.

Pentru a preveni osteoporoza, se recomandă ca în curele lungi cortizonicele să fie dublate de terapie specifică (alendronat).

În cazul miopatiei, declanşată în special de preparatele fluorurate, vom avea creşteri de creatină, de lactic-dehidrogeneză, dar niciodată de transaminaze sau de fosfocreatin-kinază.

Nu se ştie dacă necroza avasculară este produsă de boală sau de suplimentul cortizonic. Personal consider că ambele, în egală măsură, contribuie la această patologie.

Poliartrita reumatoidă (PR)

Generalităţi patogenice
- Sinovită proliferativă şi infiltrativă
- Eroziune cartilaj şi os
- Fibroză şi anchiloză articulare

PR are punct de plecare iniţial în sinoviala articulară, care proliferează şi este infiltrată de limfocite; acestea traversează peretele vascular datorită moleculelor de adeziune afişate de celulele endoteliale ale venulei postcapilare. Când sunt chemate PMN, ele trec în cavitatea sinovială, depăşesc sinovia, fiind chemate de complexele imune. Raţiunea pentru care nu se opresc este reprezentată de existenţa receptorilor specifici pe suprafaţa celulelor rezidente din sinovială.

Tratamentul PR

Principii terapeutice
- Terapie patogenică
- Vizează reacţia imună şi inflamaţia
  - Celule – imunosupresoare
  - Mediatorii chimici (mecanisme terapeutice variate: blocarea sintezei lor, anularea receptorilor etc.)

Nu se cunoaşte agentul etiologic, terapia fiind în principal patogenică.

Scanned with OKEN Scanner

GC în tratamentul PR

Indicaţii terapeutice:
- Apariţia vasculitei
- Toxicitate medicamentoasă
- Cure scurte în atacuri de boală
- Intraarticular

O modalitate de tratament constă în administrarea de prednison în doze mici, echivalentul dozei fiziologice (normal, omul secretă 25 mg hidrocortizon pe zi). Aşadar, se administrează 5-7, 5-10 mg de prednison sau echivalentul de metilprednisolon, doze care le înlocuiesc pe cele fiziologice şi se folosesc cure lungi la posologiile menţionate.

Corticoterapia sistemică în PR

• 40-100 mg/zi	Vasculita reumatoidă Afectare severă de organ
• 15-40 mg/zi	Forme medii-severe
• 5-7,5 mg/zi	Perioade lungi ± terapie remisivă şi AINS
• Pulsterapie biologică	În pusee de activitate clinică şi
	În faza iniţială de tratament

+ metotrexat (MTX), săruri de aur (Au), azothioprină (AZA), sulfasalazină (SSZ)

Corticoterapia sistemică este recomandată în PR mai ales când apar elemente de gravitate, cu afectare severă de organ, de tip vasculită.

Succesul corticoterapiei depinde de toleranţa pe care o are bolnavul la celelalte preparate, menţionate mai sus, administrate concomitent şi care vizează celulele implicate în procesul inflamator.

Terapia locală în PR

- Când sunt afectate maxim 2-3 articulaţii
- Betametazona sodiu fosfat şi dipropionat
  - articulaţii mici 0,1-0,5 ml
  - articulaţii medii 0,5-1 ml
  - articulaţii mari 1-2 ml

Scanned with OKEN Scanner

ALTE BOLI REUMATICE

- Boala artrozică
- Boli ale ţesutului vasculo-conjunctiv
  Lupusul eritematos sistemic (LES)
  Dermatomiozita
  Vasculite

Toate aceste afecţiuni pot beneficia de corticoterapie, în momentele inflamatorii, fiecare cu dozele şi posologiile proprii, urmărirea bazându-se în special pe evoluţia clinică şi a stigmatelor inflamaţiei: VSH, fibrinogen, proteină C reactivă. Aşa urmărim şi modulăm cantitatea de corticoizi administrată.

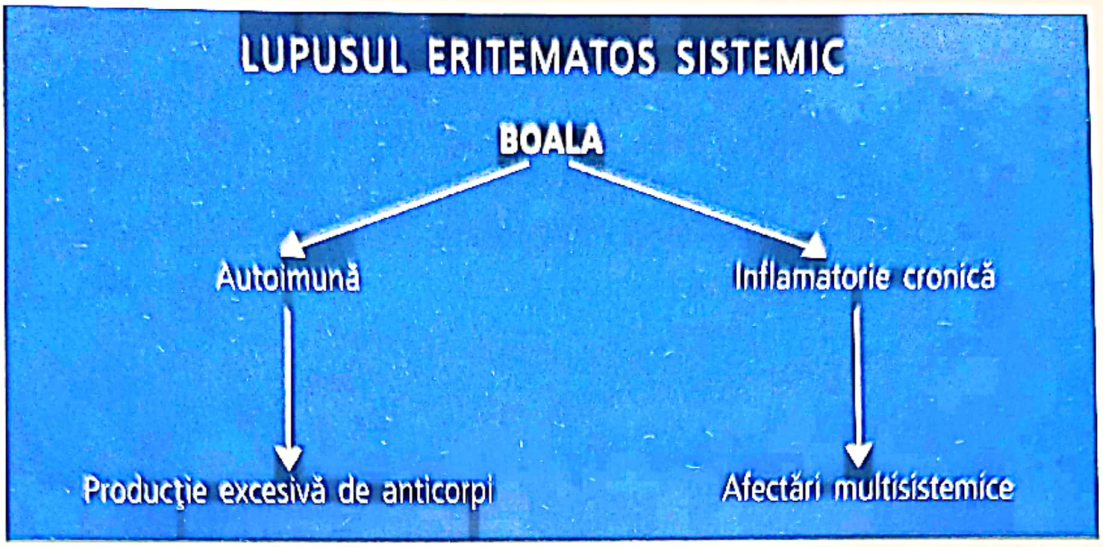
Tratamentul polimialgiei reumatice (PMR)

- Corticoterapie generală la doză mică perioade lungi – ani
- Metilprednisolon injectabil i.m. (la 3-4 săptămâni)

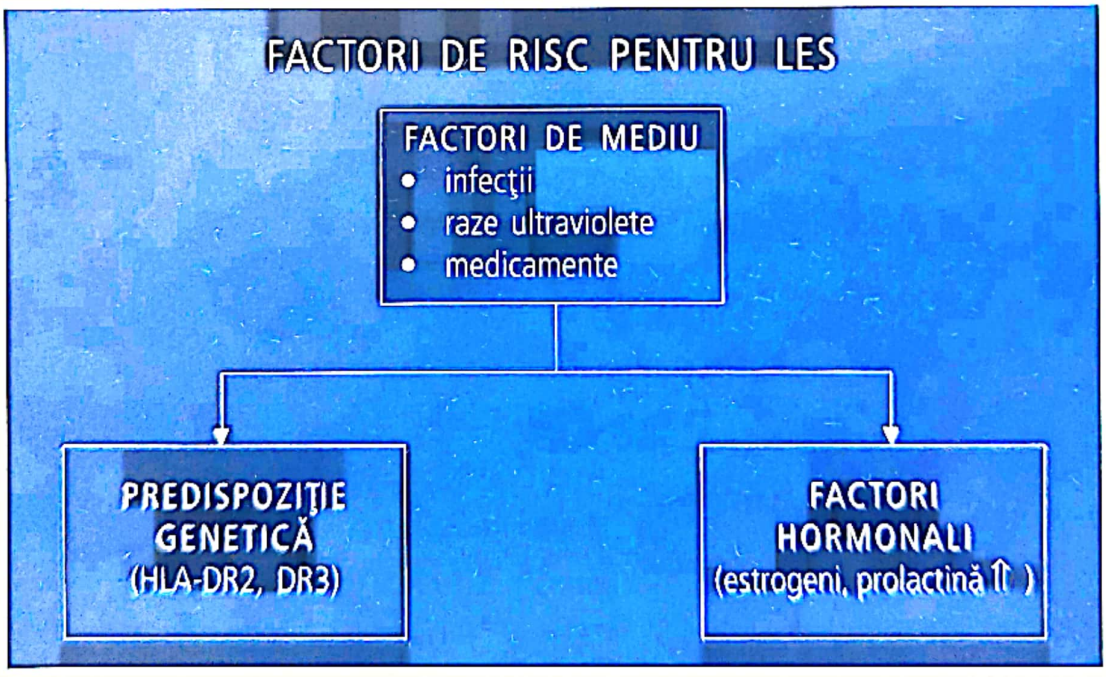
Scanned with OKEN Scanner

Corticoizii s-au folosit pentru prima dată în tratamentul poliartritei reumatoide (PR); ulterior indicaţiile lor s-au extins şi în lupusul eritematos sistemic (LES); din fericire, în PR corticoterapia (CT) nu mai reprezintă terapia de bază, aşa cum se întâmplă încă în LES. Sperăm că anii ce vor veni vor schimba această predominanţă a CT în LES.

Scanned with OKEN Scanner

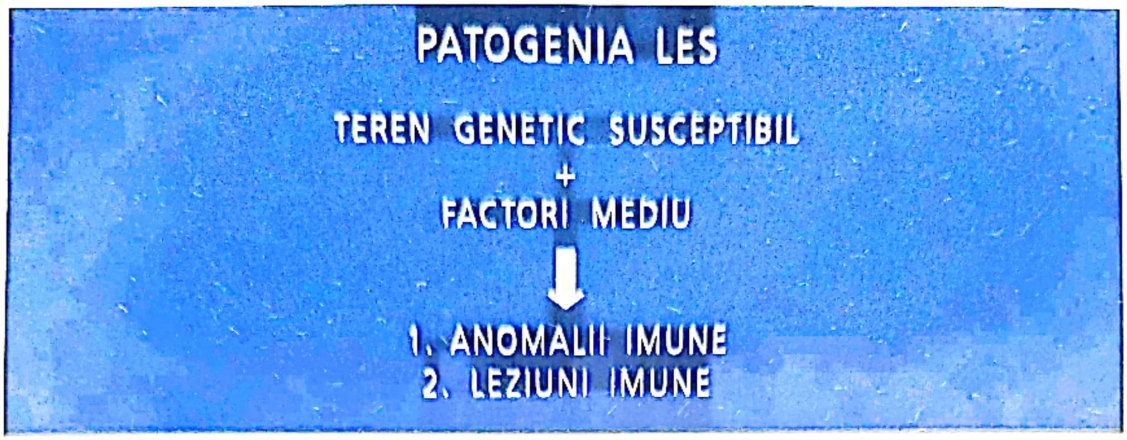


Lupusul este prototipul de boală autoimună (BAI), în care se întâlnesc o serie de aberaţii imune, responsabile de producţia excesivă de autoanticorpi, ce determină distrugeri celulare şi tisulare autoimune. LES este în acelaşi timp o boală autoimună şi o boală inflamatorie cronică, în acest proces inflamator fiind afectate vasele şi ţesuturile perivasculare, fapt ce explică afectările multisistemice.



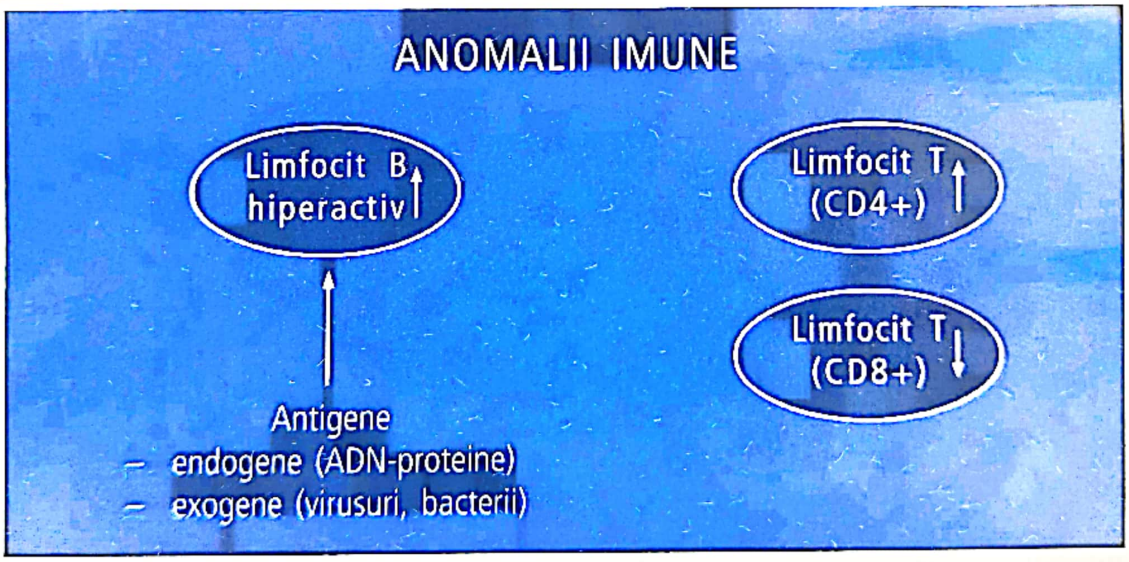
Etiologia LES este necunoscută. S-au identificat însă o serie de factori de risc ce reuşesc să tulbure balanţa între imunitate şi toleranţă, cu apariţia fenomenelor autoimune.

Scanned with OKEN Scanner



Când se tulbură balanţa dintre imunitate şi toleranţă apar fenomenele autoimune. Patogenia bolii cunoaşte 2 etape:

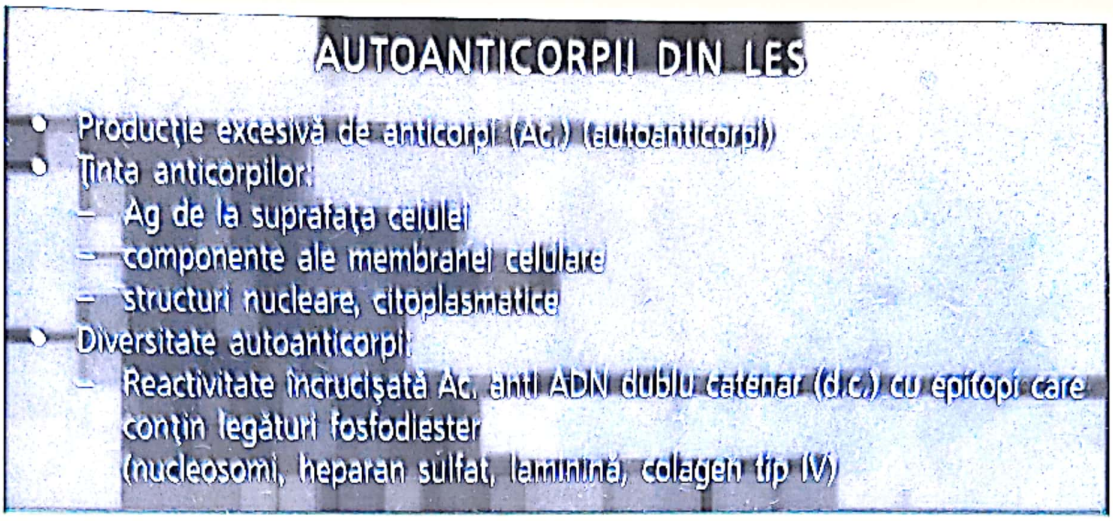
- apariţia anomaliilor imune
- apariţia leziunilor inflamatorii care sunt mediate imun.



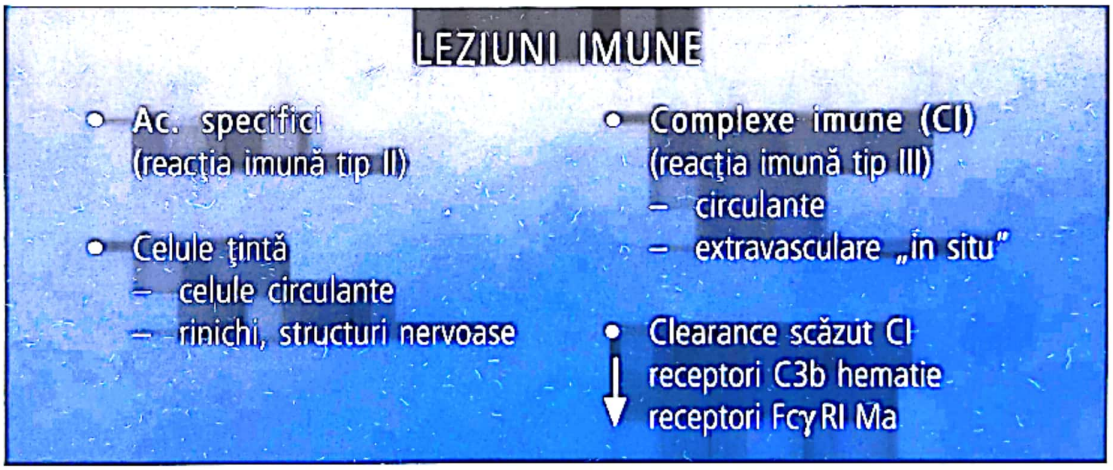
Anomaliile imune au la bază hiperactivitatea limfocitelor B şi dezechilibrul populaţiei de limfocite T. (CD4+ cresc, CD8+ scad).

Acestea sunt anomaliile de bază, pentru că în LES există multiple anomalii imune. Limfocitul B hiperactiv este stimulat excesiv atât specific cât şi nespecific de o serie de antigene (Ag) ce pot fi exogene (virusuri, bacterii, superantigene) sau endogene (antigene nucleare ce au ca sursă apoptoza crescută din LES).

Scanned with OKEN Scanner

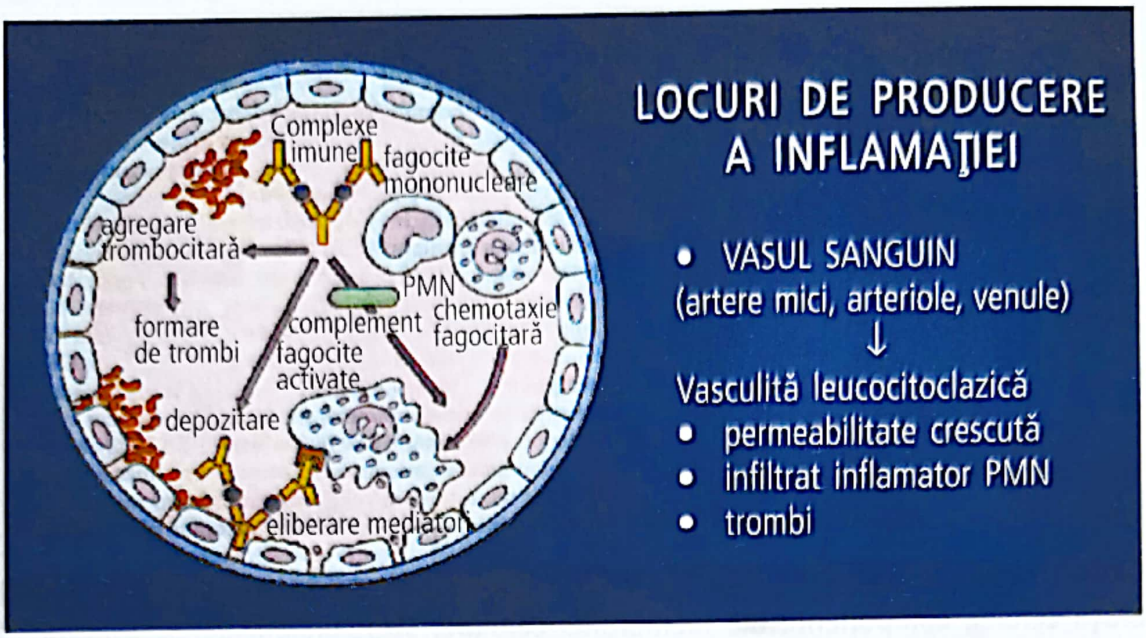


Autoanticorpii din LES sunt în cantitate crescută, iar ţinta lor e reprezentată de antigene de la suprafaţa celulei, componente ale membranei celulare, structuri nucleare, citoplasmatice. La diversitatea crescută de autoanticorpi contribuie atât stimularea policlonală a limfocitelor B, cât şi reactivitatea încrucişată a unor anticorpi cu epitopi care conţin legături fosfodiester.



Leziunile imune din LES pot apărea prin reacţii imune de tip II cu anticorpi specifici faţă de antigenele de suprafaţă ale unor celule. Celulele ţintă pot fi cele circulante, renale, nervoase etc. Leziunile imune pot apărea şi prin reacţie imună de tip III prin complexe imune; LES poate fi considerat o boală prin complexe imune. În LES avem atât anticorpi în exces cât şi material antigenic excesiv; complexele se pot forma în circulaţie sau extravascular (in situ). Pentru ca boala prin complexe imune să apară trebuie să mai fie îndeplinită o condiţie: aceste complexe imune să persiste şi să se depună; prin depunerile lor apare acest proces inflamator. În plus, există o deficienţă de eliminare a complexelor imune, în condiţiile în care există o deficienţă a receptorilor de pe hematie şi a receptorilor de pe macrofag. Aşadar, complexele imune nu mai sunt transportate la sistemul fagocitar monocito-macrofagic, iar macrofagul nu mai este capabil să le îndepărteze, creându-se posibilitatea depunerii lor.

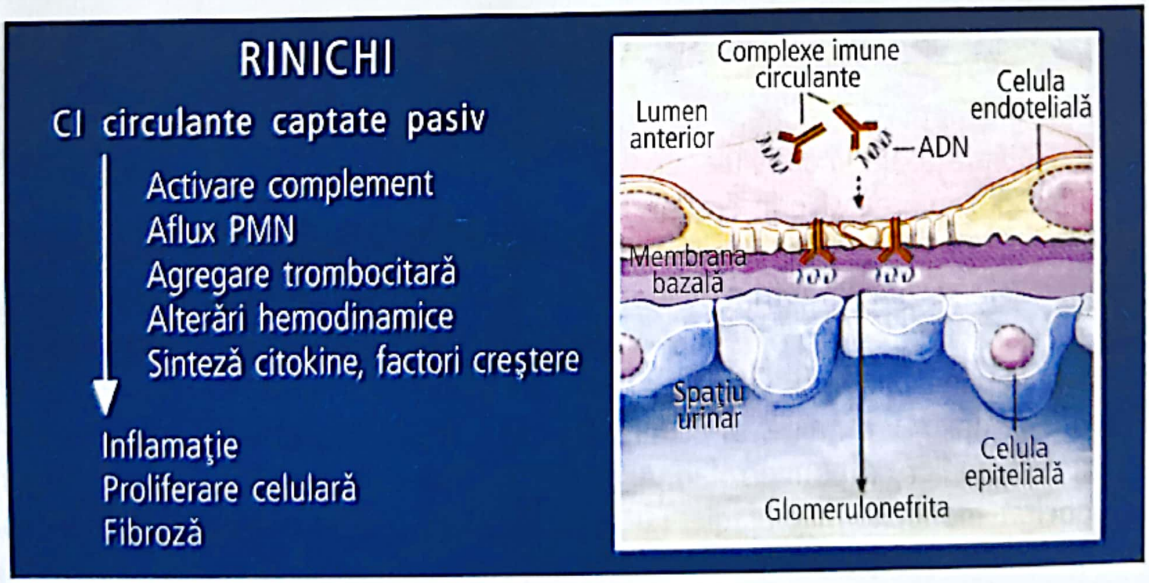
Scanned with OKEN Scanner



Normal, complexe imune circulante (CIC) se vor depune la nivelul vasului sanguin, LES putând fi considerat o vasculită secundară. CIC se depun la nivelul vaselor mici (artere mici, arteriole, venule), consecinţa fiind reprezentată de următoarele fenomene:

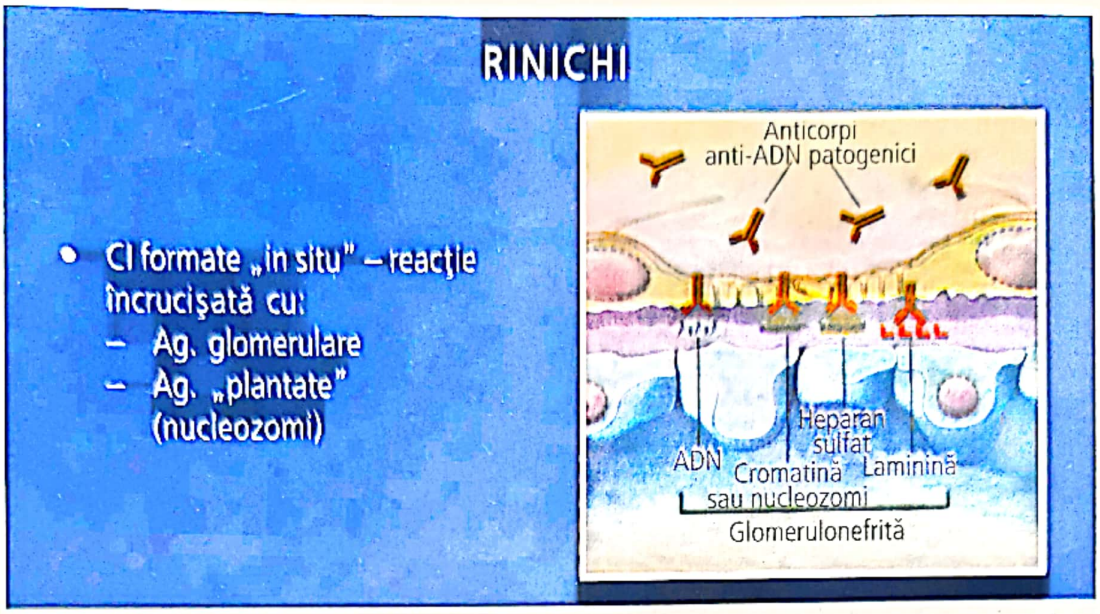
- prin intermediul factorului Hageman este activată agregarea trombocitară cu formarea de trombi la nivelul vasului.
- se activează complementul şi din fracţiunile activate unele produc degranularea mastocitului, cu eliberarea de histamină ce determină contracţia celulelor endoteliale şi creşterea permeabilităţii vasculare.
- alte fracţiuni (C5a) au rol chemotactic pentru PMN, care o dată ajunse la locul inflamaţiei, încearcă să digere complexele imune.

Aşadar, avem o vasculită de vas mic, de hipersensibilitate, în care întâlnim infiltrat inflamator cu foarte multe PMN.

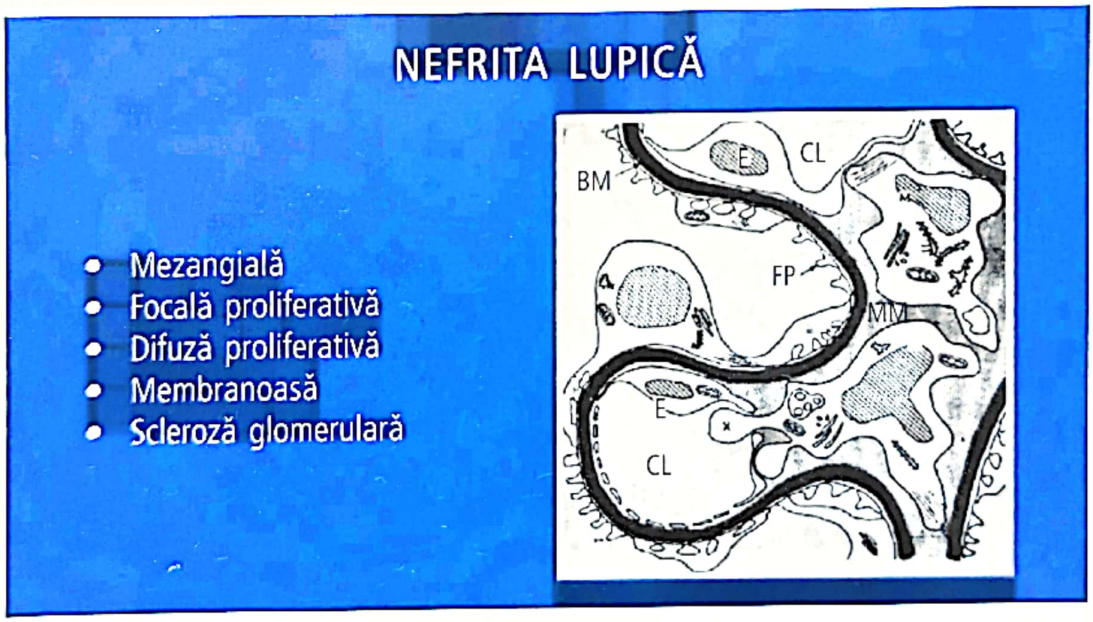


Producerea leziunilor renale se realizează prin depunere de complexe imune circulante care sunt captate pasiv la nivelul structurilor glomerurale. Prin activarea complementului, afluxul de PMN, sinteza de citokine şi factori de creştere, la nivelul glomerulului este indusă inflamaţia, proliferarea celulară şi în final fibroza glomerulară.

Scanned with OKEN Scanner



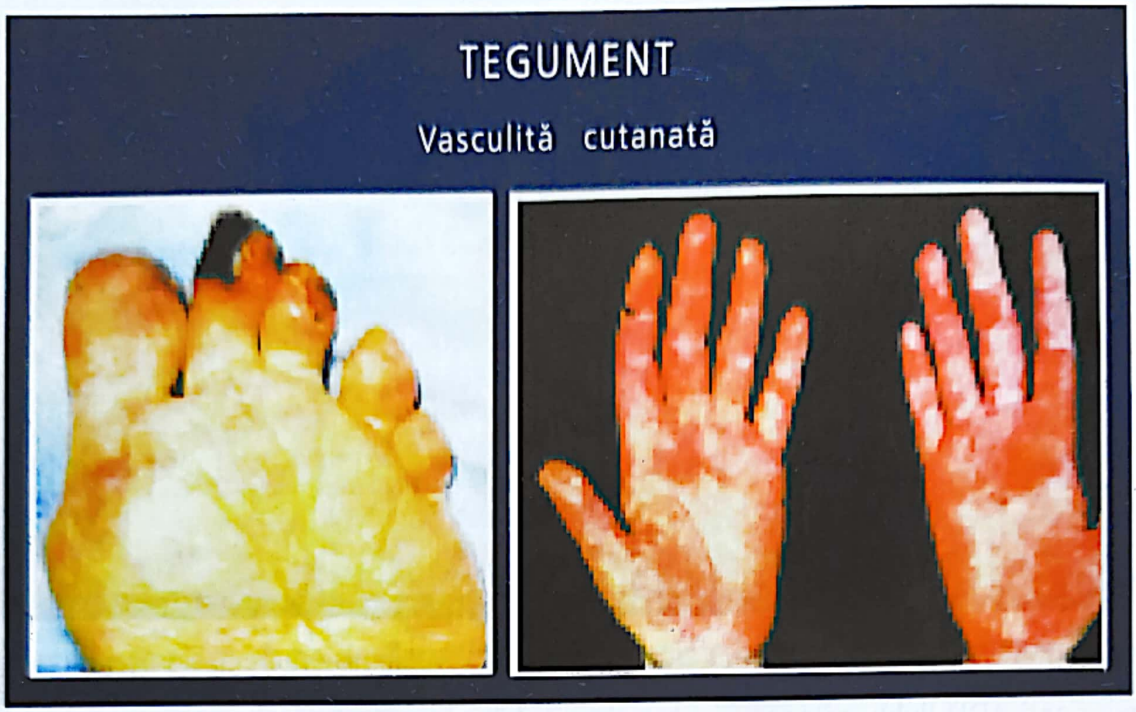
Dar CI se pot forma şi la nivel renal „in situ". Şi aici se recunoaşte modelul patogenic al anticorpilor anti-ADN dublu catenar care reacţionează încrucişat cu o serie de antigene glomerulare, cum ar fi laminina, heparan sulfatul, formând CI „in situ". Aceşti anticorpi pot reacţiona şi cu antigene plantate pe membrana bazală glomerulară, aceste antigene fiind nucleozomii rezultaţi din moartea celulelor şi fixaţi graţie histonelor cationice pe MBG.



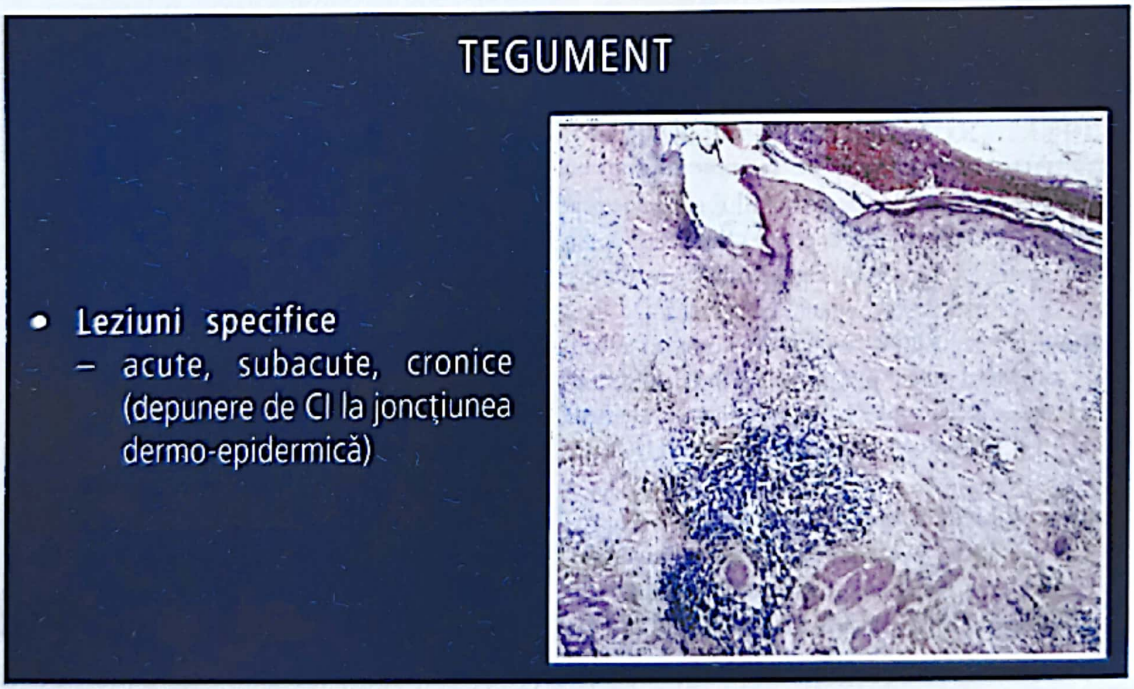
În funcţie de locul de depunere a complexelor imune, de formarea complexelor imune şi de intensitatea procesului inflamator şi proliferativ, avem următoarele tipuri de nefrită lupică:

- Mezangială;
- Focală proliferativă;
- Difuză proliferativă;
- Membranoasă;
- Scleroza glomerulară, etapă finală evolutivă.

Scanned with OKEN Scanner



Şi tegumentul este afectat de depunerea complexelor imune la nivelul vaselor, rezultând vasculita cutanată. Aceasta este exprimată prin ulceraţii la nivelul pulpei degetelor, purpură palpabilă, livedo reticularis, leziuni urticariene, sindrom Raynaud.



Leziuni specifice cutanate apar în condiţiile în care complexele imune se depun la nivelul joncţiunii dermo-epidermice. Aceste complexe sunt formate „in situ". Materialul nuclear din keratinocitele care au suferit apoptoză sub influenţa ultravioletelor retrodifuzează în spaţiul subepidermic şi la nivelul joncţiunii dermo-epidermice se produce unirea anticorpului cu antigenul corespunzător.

Scanned with OKEN Scanner

ALTE AFECTĂRI

PLĂMÂNUL
Leziuni specifice
- Pneumonia acută lupică
  - injuria peretelui alveolar, hemoragii, edem, formare de membrane hialine
- Pneumonia cronică lupică

Secundar
- Infecţii
- Embolii pulmonare

- **SEROASE** (Pleură, pericard, peritoneu)
- **CORD**
- **SISTEM NERVOS (SN)**
- **ARTICULAŢII**

Plămânul suferă şi el, prezentând fie leziuni specifice legate de injuria peretelui alveolar, cu hemoragii, edem etc., fie de injuria peretelui vascular. Leziunile pot fi acute sau cronice (fibrotice cronice). Cel mai frecvent însă, plămânul este afectat secundar (infecţios, prin embolii pulmonare), mai ales la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic secundar. Seroasele sunt şi ele afectate, cordul (atât miocardul cât şi endocardul), SN, articulaţiile etc. Aşadar, afectarea din LES este multisistemică.

CLASIFICAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ÎN FUNCŢIE DE SEVERITATE

UŞOARE
- Febră
- Artrită
- Pleurezia, pericardita (cantitate mică de lichid)
- Rash
- Cefaleea

SEVERE
- Pericardită (cantitate mare lichid)
- Nefrită
- AHAI, trombocitopenia
- Afectarea SNC
- Vasculite acute
- Miocardită
- Pneumonia lupică

Manifestările clinice, multiple, variază de la blânde, uşor de tratat, la severe, cu risc vital. Tabloul clinic este aşadar complex şi am discutat deja în ce constau modificările fiziopatologice.

TRATAMENTUL LES

- Vizează
  - anomaliile imune
  - procesul inflamator
- Se bazează pe:
  - antiinflamatoare nonsteroidiene
  - **antiinflamatoare steroidiene**
  - imunosupresoare
- În studiu: agenţi biologici ce interferă cu procesele imune.

Scanned with OKEN Scanner

MOTIVAŢIA UTILIZĂRII CORTICOTERAPIEI ÎN LES

- Efectul antiinflamator
  - inhibarea sintezei de prostaglandine (PG) şi leucotriene (LT)
  - inhibarea producerii de citokine
  - scăderea capacităţii PMN de a răspunde la stimuli inflamatori
  - stabilizarea membranelor lizozomale
  - inhibarea producerii de radicali de oxigen
- Efectul imunosupresor
  - scăderea numărului şi funcţiei monocitelor (Mo), limfocitelor

INDICAŢIILE CORTICOTERAPIEI ÎN LES

- Afectări viscerale severe:
  - renale, cardiace, pulmonare, SN
- Anomalii hematologice
- Artrite, manifestări tegumentare, serozita care nu a răspuns la antiinflamatoare nesteroidiene AINS, antimalarice
- Recăderile cu febră, astenie, vasculită
- Criza lupică
  - febră, astenie marcată

Atenţie la utilizarea corticoizilor!

Trebuie excluse procesele patologice agravate de steroizi:

- pleurezie → Serozita lupică / bacil Koch (BK), alţi agenţi infecţioşi
- infiltrate pulmonare → Pneumonie lupică / Pneumonii bacteriene
- durere abdominală → Serozită lupică / Perforare viscere

Înaintea începerii tratamentului cu glucorticoizi este obligatoriu să fie excluse alte procese patologice care ar putea fi agravate de această terapie şi care s-ar putea manifesta prin semne sau simptome care să se întâlnească şi în LES:

- pleurezia poate fi determinată de BK şi de alţi agenţi infecţioşi;
- infiltrate pulmonare pot fi şi în cadrul unor pneumonii bacteriene;

Scanned with OKEN Scanner

- durerea abdominală poate fi rezultatul unor perforaţii viscerale, iar durerea articulară poate fi dată de artrită, dar şi de osteonecroza aseptică. Aşadar, înainte de începerea CT trebuie să procedăm la un diagnostic diferenţial extrem de atent, pentru a exclude procesele patologice ce pot fi agravate de steroizi.

MODALITĂŢI DE ADMINISTRARE

Calea de administrare, doza, depind de tipul de afectare organică

- Terapie topică
  Manifestările tegumentare
- Terapie sistemică (*oral, parenteral*)
  Afectări viscerale
  Anomalii hematologice

Terapia topică se adresează manifestărilor tegumentare. Se vor alege preparate 11-hidroxilate, deoarece nu au nevoie de metabolizare hepatică; pe faţă se administrează doar preparate cu potenţă scăzută şi nefluorinate; pe braţe, trunchi şi leziunile hiperkeratozice se pot alege şi preparate cu potenţă crescută şi fluorinate. Preparatele fluorinate nu se pot utiliza pe faţă deoarece pot induce atrofie tegumentară, depigmentare şi telangiectazii. Oricum, terapia cortizonică topică trebuie dublată şi de o terapie cu antimalarice de sinteză, pentru că există riscul ca la oprirea terapiei cortizonice să reapară manifestările tegumentare.

TERAPIA SISTEMICĂ

Indicate:
- preparate cu T1/2 mediu
  (prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon)
- preparate cu activitate mineralocorticoidă redusă

Evitate:
- preparate cu T1/2 lung (deoarece durata tratamentului este lungă şi inhibiţia axului hipotalamo-hipofizar este extrem de puternică)
  (betametazonă, dexametazonă)
  durata terapiei lungă!!

La începerea tratamentului în LES, protocolul terapeutic ţine cont de afectarea organică cea mai severă. Nefrita este una dintre manifestările organice cele mai severe din LES.

CORTICOTERAPIA ÎN NEFRITA LUPICĂ

Strategia terapeutică este stabilită în funcţie de:
- anomaliile urinare, funcţia renală, tensiunea arterială TA
  (orientativ tip nefrită)
- examenul histologic
  (tipul nefropatiei, index activitate)
- anomaliile serologice – titru AAN, complement
  (activitatea bolii)

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN NEFRITA LUPICĂ (iniţierea terapiei)

- Forme uşoare de boală
  GN mezangială
  GN focală
  Proteinurie 1-2 g/24 h şi funcţie renală normală
  per os: prednison/metilprednisolon
  40 mg/zi 6-8 săpt.
  0,5-1 mg/kg/zi
  absenţă răspuns – biopsie renală
- Forme severe boală
- GN proliferativă difuză
- Lipsă răspuns forme uşoare
  1. P/MP per os: 60-80 mg/zi
     1-2 mg/kg/zi 6-8 săpt.
  2. MP i.v. 500 mg - 1 g/zi 3 zile/lunar ulterior oral 40 mg/zi
  3. Varianta 1 sau 2 + CF + alte imunosupresoare

În formele uşoare de boală, absenţa răspunsului la tratament impune efectuarea unei biopsii renale, pentru a nu trece pe lângă o formă severă de glomerulonefrită (GN proliferativă difuză) la care tratamentul este puţin diferit (se folosesc doze mari: 60-80 mg).

Terapia cortizonică trebuie obligatoriu dublată de terapie cu agenţi citotoxici de tip ciclofosfamidă (CF) în formele de nefrită lupică (glomerulonefrită difuză proliferativă).

CORTICOTERAPIA ÎN AFECTĂRILE NEUROPSIHICE

- Cefaleea
- Psihozele
- Meningită aseptică limfocitară
- Convulsiile
- AVC (după excluderea sindromului antifosfolipidic)

Terapia trebuie individualizată în funcţie de bolnav: per os 1-1,5 mg/kg/zi – 6-8 săpt.
Asociată în funcţie de caz cu: agenţi psihotropici, antiepileptice.

Şi afectările neuropsihice beneficiază de cortizonice.

- Psihozele reprezintă o problemă importantă de diagnostic, mai ales dacă pacientul a urmat deja corticoterapie, pentru că nu ştim dacă este vorba de o psihoză de boală sau de psihoză cortizonică. În psihoza de boală, administrăm doze mari de cortizonic, asociat cu agenţi psihotropi şi uneori recurgem chiar şi la citotoxice.
- Convulsiile necesită tratament cortizonic + antiepileptic ± agent citotoxic
- AVC (după excluderea unui sindrom antifosfolipidic, în ideea unei vasculite greu de documentat).

Scanned with OKEN Scanner

CORTICOTERAPIA ÎN ANOMALIILE HEMATOLOGICE

- Anemia (AHAI)
- Trombopenia
- Leucopenia

Oral: doze moderate – mari: 1-1,5 mg/kg/zi prednison
Răspuns rapid – zile, săptămâni
Lipsă răspuns – Imunoglobuline i.v
– Danazol
– Ag. citotoxici

Administrăm doze moderate/mari de CT. Răspunsul se înregistrează rapid (zile, săptămâni). În lipsa răspunsului la cortizonice, asociem imunoglobuline, danazol, agenţi citotoxici.

CORTICOTERAPIA ÎN VASCULITA LUPICĂ

- Vasculită tegumentară (leucocitoclazică)

oral: P/MP în doze joase/moderate (0,5-1 mg/kg/zi)

- Vasculită organe majore

(SN, cord, plămân)
oral: P/MP în doze moderate/mari (1-1,5 mg/kg/zi)

Afectarea articulară, tegumentară, sindromul antifosfolipidic
AINS, antimalarice de sinteză.

În caz de afectare articulară, tegumentară, sindrom antifosfolipidic nu putem folosi corticoizi decât după ce am epuizat alte mijloace terapeutice reprezentate de: AINS, antimalarice de sinteză.

În pneumonia acută lupică (după ce am exclus infecţia pulmonară) şi în hemoragia alveolară difuză se folosesc doze moderate/mari de cortizonic sau puls terapie cu metilprednisolon, urmată de doze medii de CT şi agenţi citotoxici de tip ciclofosfamidă sau azatioprină.

PULSTERAPIA CU METILPREDNISOLON

- Indicaţii
  - afectările renale severe
  - manifestări clinice refractare la regimurile convenţionale orale
  - scăderea mai rapidă a dozelor zilnice (sau la bolnavii la care am scăzut doza, dar ei fac un puseu de boală şi atunci evităm creşterea dozelor orale folosind puls-terapie)
- Doze

i.v 250 mg -1 g/zi 3-6 zile consecutiv/lunar
6 luni-1 an

Scanned with OKEN Scanner

REDUCEREA DOZEI ŞI TRECEREA LA TERAPIA ALTERNĂ

- Iniţial doze mari 3-4 prize/24 h
- După răspuns terapeutic:
  - administrarea 1 priză ora 8 a.m.
  - reducerea dozei:
    5-10 mg/săptămână până la doza de 30 mg/zi
    5 mg/săptămână până la doza de 20 mg/zi
    2,5 mg/săptămână sub 20 mg/zi
- Trecerea la terapia alternă
  (30 mg/zi →60 mg/48 h)

Terapia alternă permite restabilirea funcţionalităţii axului hipotalamo-hipofizar, modificările cushingoide se remit, pierderile de potasiu sunt mult mai mici, iar riscul infecţiilor este mai mic. Trecerea este permisă când s-a înjumătăţit doza zilnică a pacientului; atunci putem să dublăm doza şi s-o administrăm la 48 h.

CRITERII DE URMĂRIRE A TRATAMENTULUI

- CLINICE
  - Dispariţia febrei
  - Dispariţia astheniei
  - Resorbţia exudatelor
- PARACLINICE
  - Corectarea anemiei
  - Creşterea titru C3
  - Scăderea titru AAN
  - Reducere proteinurie
  - Normalizare sediment

Răspunsul la corticoizi este influenţat de:
- densitatea şi afinitatea pentru receptorii glucocorticoizi.

Dintre aceste criterii, normalizarea valorilor complementului şi scăderea titrului AAN sunt cele mai importante.

Oricum, tratamentul cu glucorticoizi la un pacient cu lupus este de lungă durată. Noi oprim tratamentul la 6 luni/1 an de la stingerea puseului acut de boală.

EFECTE ADVERSE

TERAPIA ORALĂ
- Infecţii
- Osteoporoză
- Osteonecroză aseptică
- Diabet zaharat
- Psihoze
- Pancreatită
- Cataractă, glaucom
- Ateroscleroză accelerată

PULSTERAPIE i.v.
- Înroşirea feţei
- Gust metalic
- Artralgii
- Hiperglicemie
- Iritabilitate
- Aritmii
- Moarte subită

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA ORALĂ

- Pacienţii cu LES au risc crescut de infecţii chiar în lipsa tratamentului cortizonic, deoarece atât macrofagul cât şi PMN au o fagocitoză ineficientă. Sub CT, riscul infecţiilor este şi mai mare, în condiţiile în care PMN nu mai răspund la stimuli chemotactici. Noi pierdem marea majoritate a pacienţilor cu LES prin infecţii.
- Nici terapia alternă nu reuşeşte să scadă riscul de osteoporoză.
- Osteonecroza aseptică este frecventă la pacienţii cu LES şi apare chiar la doze mici, de 10 mg/zi, aceasta datorită şi bolii propriu-zise (vasculita din lupus).
- În cea ce priveşte ateroscleroza accelerată, mai ales dacă pacienţii au şi anticorpi anticardiolipină, se recomandă asocierea la CT de antimalaric de sinteză, care are efect antiagregant plachetar şi efect hipolipemiant.

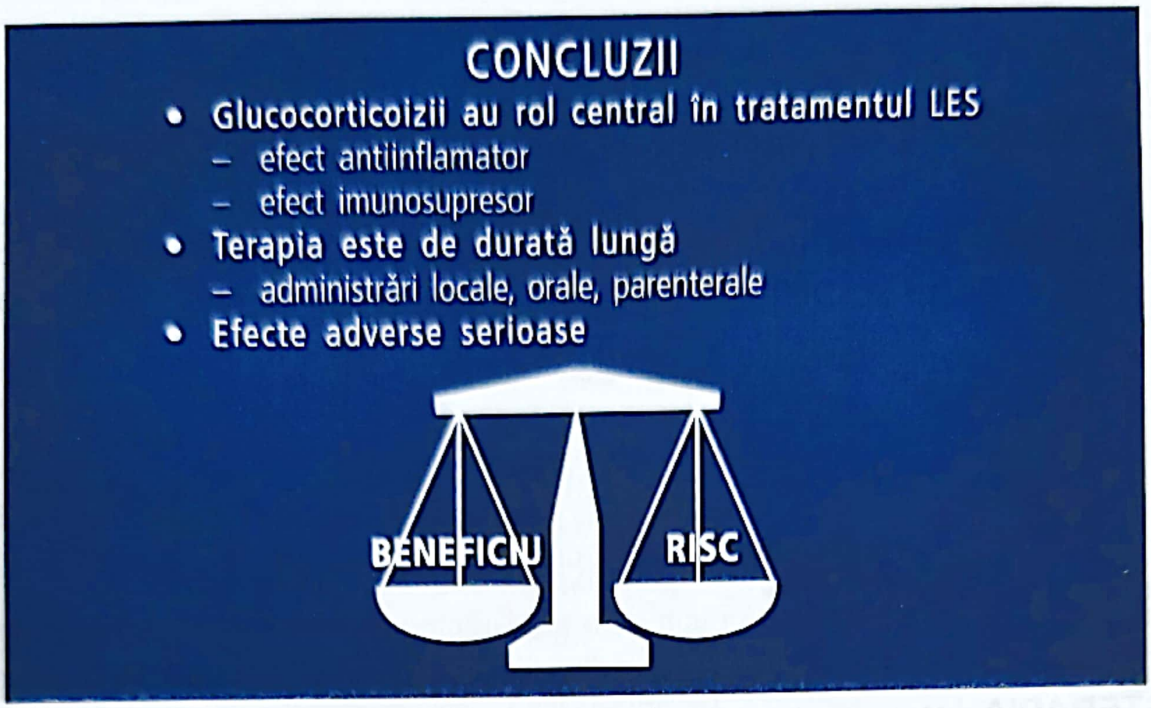
PULSTERAPIA i.v.

Aritmiile şi moartea subită sunt cauzate de pierderea mare de potasiu determinată de doza mare de metilprednisolon. Aşadar, puls terapia cu metilprednisolon nu se recomandă în ambulator şi trebuie obligatoriu dublată de un tratament substitutiv cu potasiu.

CORTICOTERAPIA ÎN LES

- **PROBLEME**
  - Durata lungă a tratamentului
  - Efecte adverse seriose
  - Corticodependenţa
  - Corticorezistenţa (anticorpi antilipocortină sau număr redus de receptori)
  - Recăderi la scăderea dozei
- **REZOLVĂRI**
  - Evitarea preparatelor cu T½ lung
  - Folosirea administrării locale (când e posibil)
  - Terapie alternă
  - Asocierea cu: AINS, antimalarice imunosupresoare (CF, AZA, MfM, CS)

Scanned with OKEN Scanner



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Klippel J.H. Primer on the Rheumatic Diseases – Arthritis Foundation, 2002
2. Koopman W.J. – Arthritis and Allied Conditions. Lippincott, Williams & Wilkins – 2001
3. Păun R. – Tratat de Medicina Internă – Reumatologie. Ed. Medicală, 1999
4. Popescu E. Ionescu R. Compendiu de reumatologie. Ed. Tehnică, 1999
5. Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B. Kelley's Textbook of Rheumatology. W.B.Saunders, 2001

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

TRANSPLANT

COORDONATORI:
Prof. Dr. IRINEL POPESCU
Prof. Dr. IONEL SINESCU

Rolul şi locul corticoterapiei în imunosupresie în transplantul hepatic

Prof. Dr. Irinel Popescu
Clinica de Chirurgie Generală II
Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE IMUNOLOGICE

- **Fenomenul de rejet**
  - Antigene – unul/mai mulţi epitopi
  - Receptori
    - T-Cell receptori – receptori specifici şi de costimulare
    - Limfocite T
      - CD4 – celule helper
      - CD8 – limfocite citotoxice
    - B-Cell receptori - anticorpi (imunoglobuline)

Tipuri de grefă

- Autogrefă – organ/ţesut
- Izogrefă gemeni monozigoţi, prima grefă renală efectuată în 1953 la Boston de către Muray
- Alogrefă – indivizi ai aceiaşi specii
- Xenogrefă – între specii diferite

Tipuri de rejet

- Hiperacut
  - Minute/ore
  - Mediat umoral
  - Anticorpi preformaţi
  - Profilaxie – compatibilitatea sistemului ABO
    – cross-match
- Acut
  - Ziua 4–6 luni
  - Mediat celular
  - Receptori specifici TCR
  - Profilaxie, tratament – imunosupresie
- Cronic
  - Obscur
  - Modificări vasculare
  - Pierderea organului

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE IMUNOSUPRESOARE

- Imunosupresorul ideal (specific) – nu a fost încă descoperit!
- Imunosupresoarele disponibile
  - fără specificitate
  - efecte secundare
- Cocktail de imunosupresoare
  - Imuran (azatioprină)
  - Ciclosporină (Sandimmun, Neoral)
  - Tacrolimus (Prograf)
  - Corticosteroizii (CS)

CORTICOSTEROIZII ÎN IMUNOSUPRESIE

MECANISM DE ACȚIUNE: descifrat abia de curând

- CS traversează membrana celulară și ajung în citoplasmă
- se leagă de un receptor intracelular →complex
- la nivelul nucleului se leagă de ADN (*DNA-binding protein*) amplificând transcripția unor gene:
  - gena pentru IκBα; această proteină se leagă și împiedică funcția NF-κB, un activator cheie al citokinelor proinflamatorii și un factor de transcripție foarte important în activarea celulelor T.
- crescând nivelul de IκBα intracelular, steroizii previn mecanismele primare de activare limfocitară, cu efecte diverse:
  - blochează transcripția IL-1 și TNF-α de către celulele prezentatoare de antigen (APC)
  - blochează IL2, IL3, IL6
  - blochează producția de interferon gamma de către celulele T
  - blochează eliberarea enzimelor lizozomale de către neutrofile.
- este inhibată, în același timp, fosfolipaza A2 și, consecutiv, întreaga cascadă a acidului arahidonic.
- împiedică activarea („upregulation") complexului MHC.
- blocând răspunsul leucocitar la chemotactine și inhibând substanțele vasodilatatoare de tipul histaminei și prostaciclinei, steroizii micșorează răspunsul inflamator și scad în același timp mediatorii de costimulare.
- nu influențează în mod semnificativ producția de anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse ale glucocorticoizilor

- Suprimarea axului hipofizo-suprarenal →insuficienţă suprarenaliană
- Susceptibilitatea crescută la infecţii
- Ulceraţii peptice
- Miopatie
- Tulburări psihice
- Osteoporoza
- Hiperglicemia
- Oprirea creşterii la copii

ETAPE ALE TERAPIEI IMUNOSUPRESOARE

- Inducţia: se efectuează perioperator, înainte de implantarea noului organ şi constă, de regulă, într-o doză unică de cortizon (1g)
- Menţinerea (imunosupresia de bază): se bazează pe cocktailurile de imunosupresoare amintite

Imuranul (Azathioprina)

- Unul din primele medicamente folosite în imunosupresie, alături de cortizon
- Prin metabolizare este tranformat mai întâi în 6-mercaptopurină şi apoi în 6-tio-inosin monofosfat (6-TIMP). Cei doi derivaţi inhibă sinteza ADN-lui prin alkilarea precursorilor acestuia şi interferează cu mecanismele de reparare a ADN, inducând în acest fel rupturi cromozomiale

Ciclosporina (Sandimune, Neoral)

- Descoperită de Jean Borel de la firma Sandoz, experimentată de către Roy Caine la Cambridge şi introdusă în practica clinică la începutul anilor '60.
- Mecanismul de acţiune al ciclosporinei este binecunoscut în prezent: la nivel celular se leagă de o proteină specifică denumită ciclofilină; complexul CyA-Cn se leagă la rândul său cu mare afinitate de complexul calcineurin-calmodulin, ceea ce are ca rezultat final blocarea transcripţiei genei IL-2. IL-2 este cel mai puternic factor de stimulare a proliferării limocitare.

Scanned with OKEN Scanner

Micophenolatul mophetil

- Ester al acidului micofenolic, care la rândul său este un inhibitor necompetitiv al IMP dehidrogenazei.
- Introdus în 1995
- În prezent tinde să înlocuiască Imuranul, mai ales la bolnavii cu risc crescut de rejet.

Tacrolimus (Prograf)

- Produs al firmei Fujisama
- Experimentat la începutul anilor '90 de Thomas Starzl la Pittsburg
- Acceptat de FDA în 1994
- Efectul său imunosupresiv este de 100 de ori mai puternic decât cel al ciclosporinei
- Mecanism de acţiune asemănător cu cel al ciclosporinei: inhibarea sintezei de IL-2 şi, în consecinţă, a proliferării limfocitare

Protocoale de imunosupresie

- Bazate pe Ciclosporină (triplă terapie)
  - Ciclosporină
  - Cell Cept sau Imuran
  - Prednison
- Bazate pe Tacrolimus
  - Tacrolimus
  - Prednison

Etape ale terapiei imunosupresoare

- Inducţia: de regulă cu doză unică de metilprednisolon (1g) în timpul fazei anhepatice
- Menţinerea (imunosupresia de bază) se bazează pe cocktail-urile de imunosupresoare amintite, în Z1 200 mg, Z2 160 mg i.v. până la 20 mg/zi; în primul an se ajunge la 5 mg/zi
- Tratamentul rejetului acut
  - 1 g/zi la 48 ore, 3 zile
- Este posibilă întreruperea tratamentului cortizonic după obţinerea toleranţei imune
  - chimerism

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii în terapia transplantului renal

Prof. Dr. Ionel Sinescu, Dr. Dorina Ticu
Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal
Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Deşi sunt folosiţi de peste patru decenii în imunosupresia de transplant, corticosteroizii sunt încă o medicaţie actuală, fiind administraţi în toate momentele terapeutice ale transplantului renal, atât în protocoalele de inducţie şi menţinere, cât şi ca medicaţie antirejet.

Glucocorticoizii sunt utili în terapia de transplant datorită acţiunii imunosupresive şi efectului lor antiinflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii

1. ACŢIUNEA IMUNOSUPRESIVĂ

RĂSPUNS IMUN CELULAR

Inhibă:
- proliferarea limfocitelor (Ly) T
- imunitatea Ly T dependentă
- transcripţia genetică pentru unele citokine: IL_1, IL_2, IL_3, IL_4, IL_6, IFNγ, TNFα
- expresia receptorului pentru IL_2 (parţial)

Produc limfoliză – fără efect toxic pe liniile mieloide şi eritroide

Inhibă expresia HLA clasa a II-a la nivelul macrofagelor.

RĂSPUNS IMUN UMORAL
- mai puţin influenţat
- ↓producţia de anticorpi
- ↑ catabolismul IgG

Glucocorticozii îşi exercită *acţiunea imunosupresivă* prin interferarea *răspunsului imun celular*, şi mai puţin prin efectul pe imunitatea umorală. Această clasă terapeutică inhibă proliferarea limfocitelor T şi imunitatea limfocit T-dependentă, precum şi transcripţia genetică a unor citokine esenţiale în răspunsul imun împotriva grefei: IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, INFγ, TNFα. INFγ şi TNFα sunt citokine care stimulează expresia pe suprafaţa celulelor a complexului major de histocompatibilitate clasa I şi II, iar IL2 este principala interleukină care stimulează proliferarea limfocitelor T. Glucocorticoizii inhibă, parţial, expresia receptorului pentru IL2, precum şi expresia HLA clasa II la nivelul macrofagelor. Produc limfoliză, fără a avea efect toxic pe liniile mieloide şi eritroide.

Răspunsul imun umoral este mai puţin influenţat de terapia cu glucocorticoizi, acţiunea asupra limfocitelor B mature fiind minimă, în timp ce efectul pe precursorii limfoizi este mai important. Glucocorticoizii cresc catabolismul Ig G, iar în doze mari scad producţia de anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

2. ACŢIUNEA ANTIINFLAMATORIE – FAZA PRECOCE

◆ ACŢIUNE ANTIEXUDATIVĂ
– stabilizează membranele capilare
Inhibă: – sinteza şi eliberarea de histamină
– activarea kininelor
– acţiunea bradikininei
– fosfolipaza A_2 ↓ prostaglandine
↓ leucotriene
↓ tromboxan

Corticosteroizii au efect benefic în terapia de transplant şi prin acţiunea lor *antiinflamatorie*, ei intervenind în toate fazele inflamaţiei.

În *fazele precoce* ale inflamaţiei, glucocorticoizii exercită un efect antiexudativ, prin mecanismele prezentate mai sus.

FAZA MIGRĂRII LEUCOCITARE

↑ Neutrofilele: ↑ eliberarea medulară
↓ marginaţia
↓ Ly, Eo, Ba, Mo: redistribuire din patul vascular →ţesutul limfoid
↓ Capacitatea de fagocitoză
Stabilizează membranele lizozomale →↓ eliberarea enzimelor lizozomale

În *faza migrării leucocitare,* glucocorticoizii influenţează concentraţia, distribuţia şi funcţia leucocitelor periferice, crescând numărul neutrofilelor circulante, atât prin creşterea eliberării medulare, cât mai ales prin reducerea marginaţiei, diminuând, astfel, numărul celulelor care ajung în focarul inflamator. În ceea ce priveşte limfocitele, eozinofilele, bazofilele şi monocitele, corticosteroizii scad numărul acestora din patul vascular prin redistribuirea lor către ţesuturile limfoide. Funcţiile leucocitare sunt influenţate de terapia cortizonică, prin scăderea capacităţii de fagocitoză a leucocitelor şi prin stabilizarea membranelor lizozomale, reducând eliberarea enzimelor lizozomale în focarul inflamator.

FAZA TARDIVĂ

↓ Proliferarea fibroblastică
↓ Sinteza de colagen
↓ Neoformarea vasculară

Mecanismele prin care glucocorticozii intervin în fazele tardive, reparatorii ale inflamaţiei sunt prezentate mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

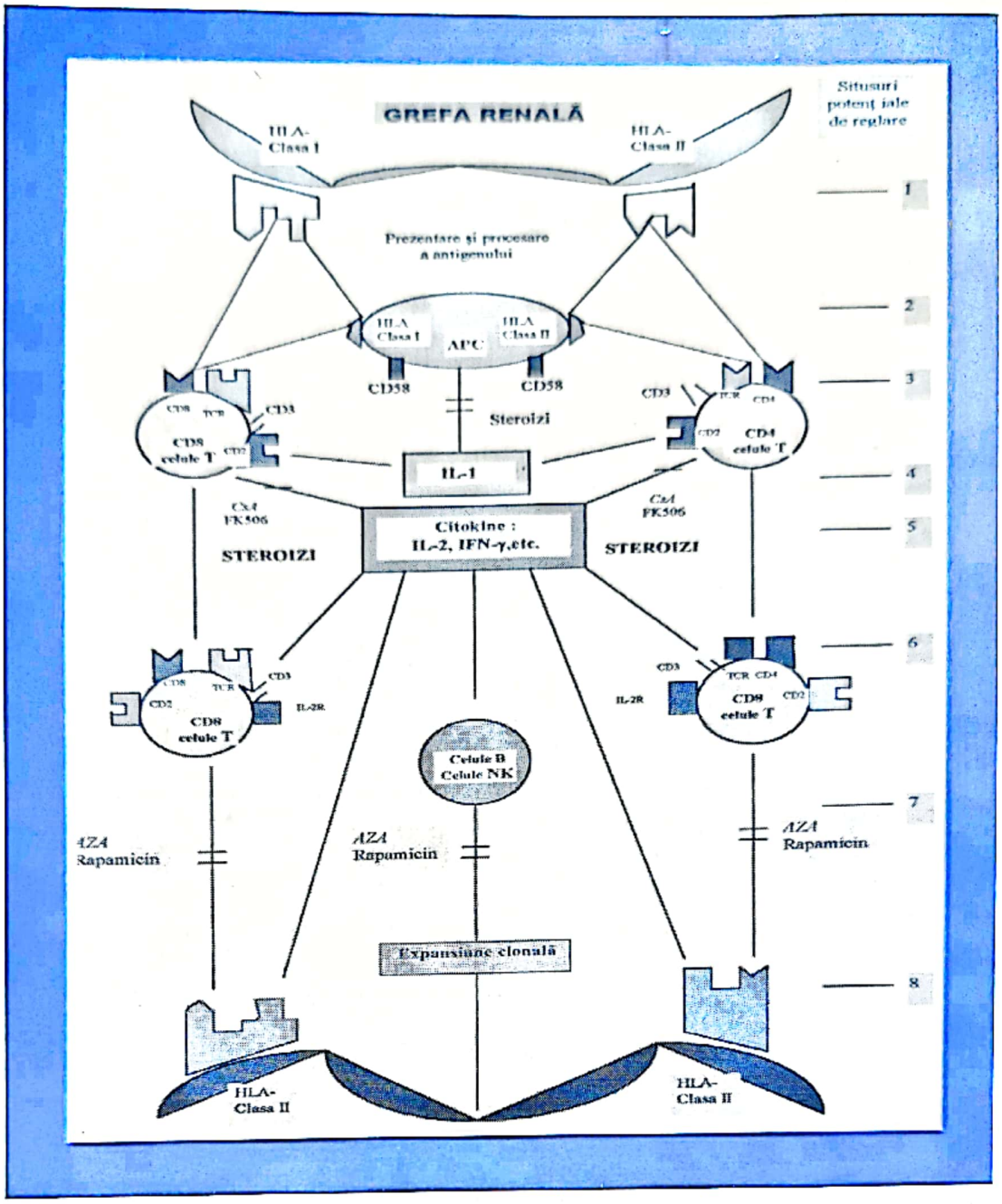


Fig. 1 Răspunsul imun în transplant şi situsurile de acţiune a imunosupresoarelor.

Organul grefat exprimă pe suprafaţa sa molecule ale complexului major de histocompatibilitate (HLA) care acţionează fie direct asupra limfocitelor T ale receptorului, aşa zisa stimulare directă prin intermediul limfocitelor sau al celulelor dendritice restante în organul grefat, fie indirect, prin intermediul celulelor prezentatoare de antigen ale receptorului, care preiau antigenele HLA, le prelucrează şi apoi le prezintă limfocitelor T.

La nivelul limfocitelor Th, prin stimulare directă sau indirectă, are loc sinteza unor citokine importante, printre care IL2, TNFα şi INFγ, care realizează activarea efectorilor imuni (limfocite T citotoxice, celule NK, limfocite B), determinând astfel afectarea directă a grefei. În figura 1 sunt prezentate principalele situsuri în care se poate interveni pentru minimizarea răspunsului imun al gazdei la prezenţa grefei, glucocorticoizii având o poziţie bine determinată.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea GC în terapia transplantului renal

- Inducţie
- Întreţinere: - precoce
  - tardivă
- Rejet acut

Glucocorticoizii sunt utilizaţi în toate momentele terapeutice ale transplantării renale; ei fac parte atât din protocoalele de inducţie, cât şi din medicaţia de întreţinere precoce şi tardivă, şi au un rol esenţial în tratamentul rejetului acut.

INDUCŢIA

Principii de utilizare a glucocorticoizilor

- Doze mari (Metilprednisolon 250-500-1000 mg)
- Bolusuri i.v.
- Scădere progresivă →p.o

În protocoalele de **inducţie**, glucocorticoizii sunt utilizaţi în doze mari, în administrare intravenoasă (metilprednisolon 250-500-1000 mg), scăzându-se progresiv dozele şi trecându-se la administrarea per os în perioada de întreţinere.

IMUNOSUPRESIA DE ÎNTREŢINERE

- Dublă terapie: corticosteroizi + CyA/FK 506
  + AZA/MMF
- Triplă terapie: - corticosteroizi
  - CyA/FK 506
  - AZA/MMF

Administrare p.o. (Prednison, Metilprednisolon)
↓progresivă a dozelor →5-10 mg/zi

În perioada de **întreţinere** se ajunge la doze minime de corticosteroizi, 5-10 mg/zi (prednison sau metilprednisolon). Aceştia sunt utilizaţi în duble sau triple asocieri, împreună cu inhibitori de calcineurină (Ciclosporin sau Tacrolimus) şi/sau droguri citotoxice (Azathioprina sau Mycophenolat Mofetil).

Protocoalele imunosupresive diferă în funcţie de gradul de risc de rejet al pacientului; acest risc este dependent de compatibilitatea HLA dintre donator şi receptor, tipul de donator (viu sau în moarte cerebrală), existenţa şi titrul anticorpilor citotoxici, primul transplant sau retransplantare.Toate schemele imunosupresive au ca numitor comun glucocorticoizii.

Scanned with OKEN Scanner

Protocoale terapeutice în transplantul renal

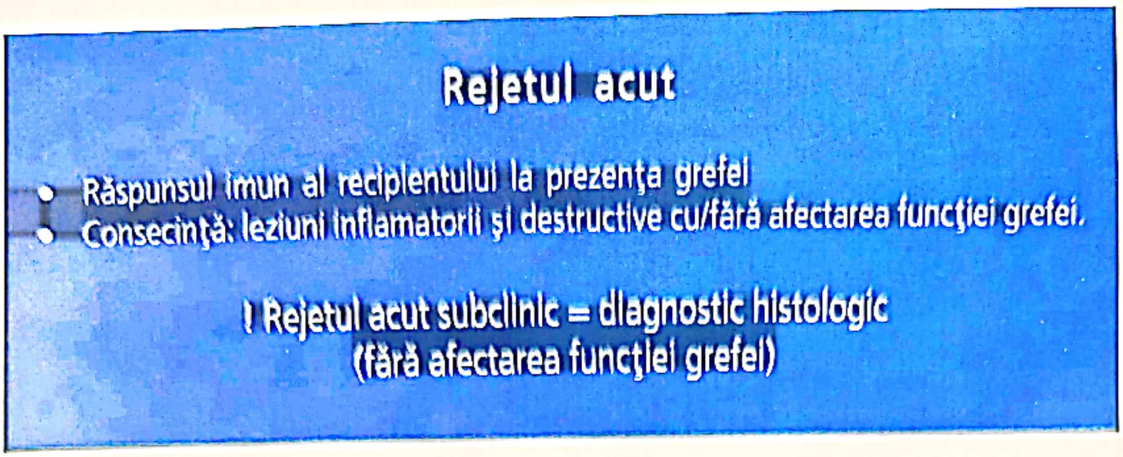
Prezentăm în continuare protocolul imunosupresiv folosit în Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă şi Transplant Renal al Institutului Clinic Fundeni.

MEDICAŢIE	DONATOR VIU		DONATOR CADAVRU
	Recipient cu risc scăzut	Recipient cu risc crescut	
Inducţie			
Seruri antilimfocitare			ATG Fresenius 9 mg/kgc intraoperator
Blocanţi de receptori IL2		Zenapax (Daclizumab) 1 mg/kgc – 5 doze la interval de 14 zile începând din ziua 0 Simulect (Basiliximab) 20 mg i.v. la 2h preoperator şi 20 mg în ziua 4	
Metilprednisolon	500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua 1, 250 mg i.v. ziua 2, 125 mg i.v. ziua 3	500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua 1, 250 mg i.v. ziua 2, 125 mg i.v. ziua 3	500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua 1, 250 mg i.v. ziua 2, 125 mg i.v. ziua 3
Mentinere			
CsA	6 mg/kgc p.o. preoperator sau 2 mg/kgc i.v. intraoperator, apoi 6 mg/kgc/zi doză ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml	6 mg/kgc p.o. preoperator sau 2 mg/kgc i.v. intraoperator, apoi 6 mg/kgc/zi doză ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml	Introdusă în momentul stabilizării funcţiei renale 6 mg/kgc/zi doza ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml
Azathioprina	2,5 mg/kgc p.o. preoperator, urmat de 2,5 mg/kgc/zi cu scăderea treptată a dozei în primele 6 luni până la 1 mg/kgc/zi		
MMF		2 g p.o. preoperator, apoi 2 g p.o. zilnic	2 g p.o. preoperator, apoi 2 g p.o. zilnic
Prednison	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi

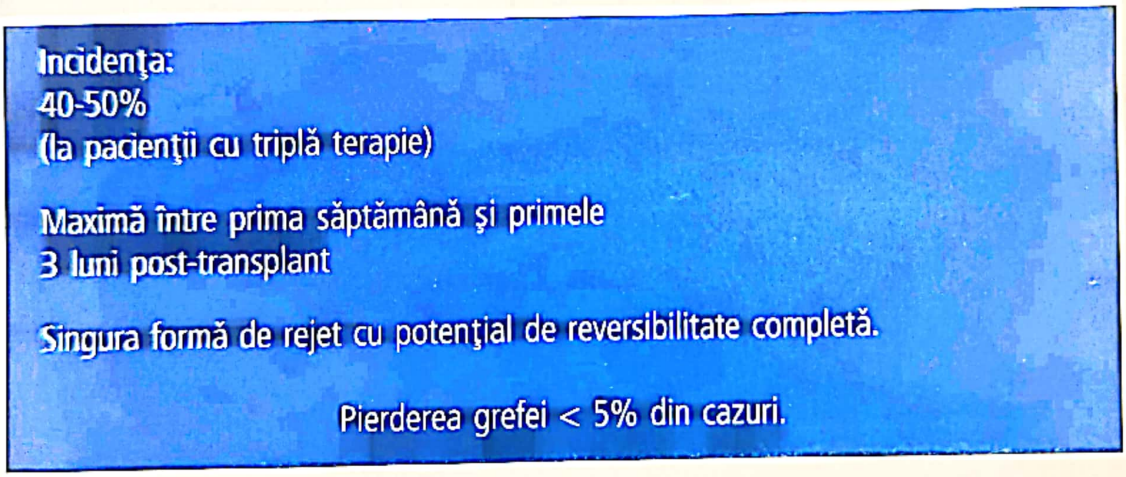
Tratamentul crizelor de rejet acut

Una dintre aplicaţiile cele mai importante ale glucocorticoizilor este tratamentul crizelor de rejet acut.

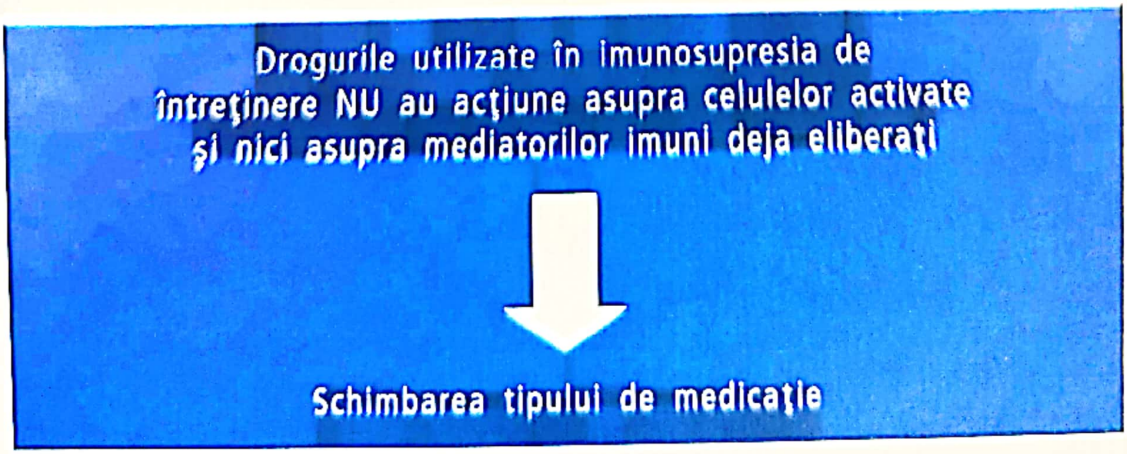
Scanned with OKEN Scanner



Rejetul acut este consecinţa răspunsului imun al recipientului la prezenţa grefei, răspuns care duce la leziuni inflamatorii şi destructive, cu sau fără afectarea funcţiei renale. O dată cu introducerea schemelor imunosupresive moderne, rejetul acut poate să nu aibă expresie clinică şi nici biochimică, ci doar histologică, definindu-se astfel rejetul acut subclinic. Această formă de rejet, deşi numai cu expresie histologică, are impact în ceea ce priveşte supravieţuirea grefei renale pe termen lung.



Incidenţa rejetului acut este de 40-50% la pacienţii cu triplă terapie şi este maximă în primele 3 luni posttransplant. Rejetul acut reprezintă, însă, singura formă de rejet cu potenţial de reversibilitate completă, cauzând pierderea grefei în mai puţin de 5% din cazuri.

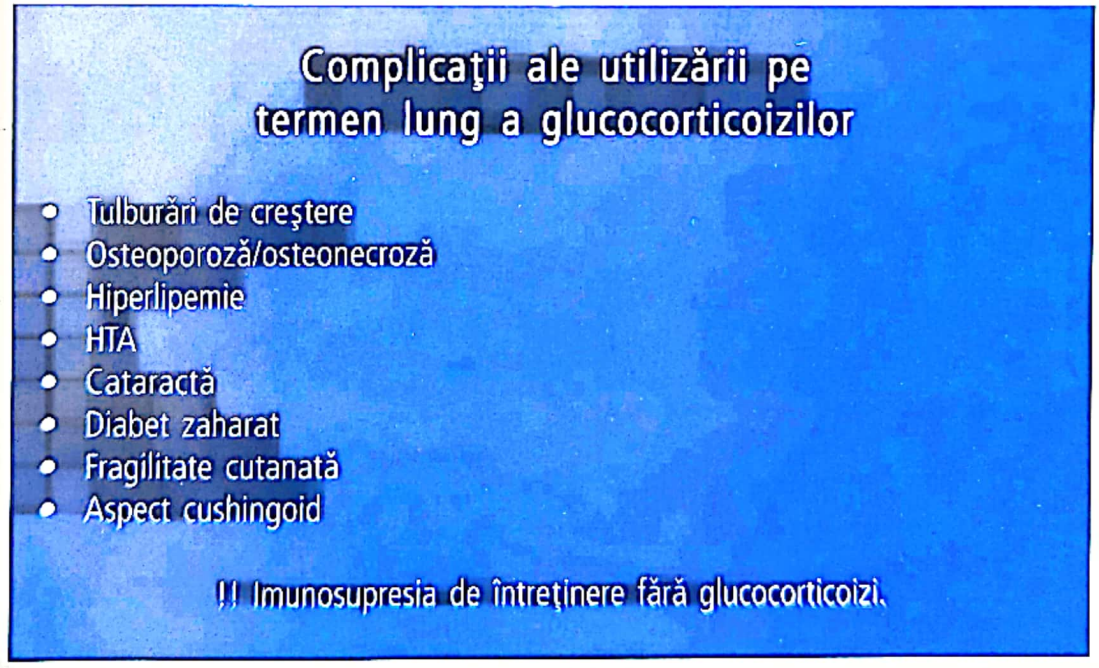


Scanned with OKEN Scanner

Medicaţia de întreţinere are rolul de a preveni producerea şi eliberarea de mediatori, precum şi activarea celulară. O dată declanşată reacţia de rejet (producere şi eliberare de mediatori, activare celulară), medicaţia de întreţinere devine ineficientă în oprirea acestui proces. În consecinţă, se impune utilizarea unui alt tip de terapie care interferă cu noile mecanisme patogenice declanşate.

Cheia tratamentului în rejetul acut o reprezintă glucocorticoizii, care au indicaţie atât în forma subclinică, cât şi în cele manifeste clinic, uşoare sau moderate.

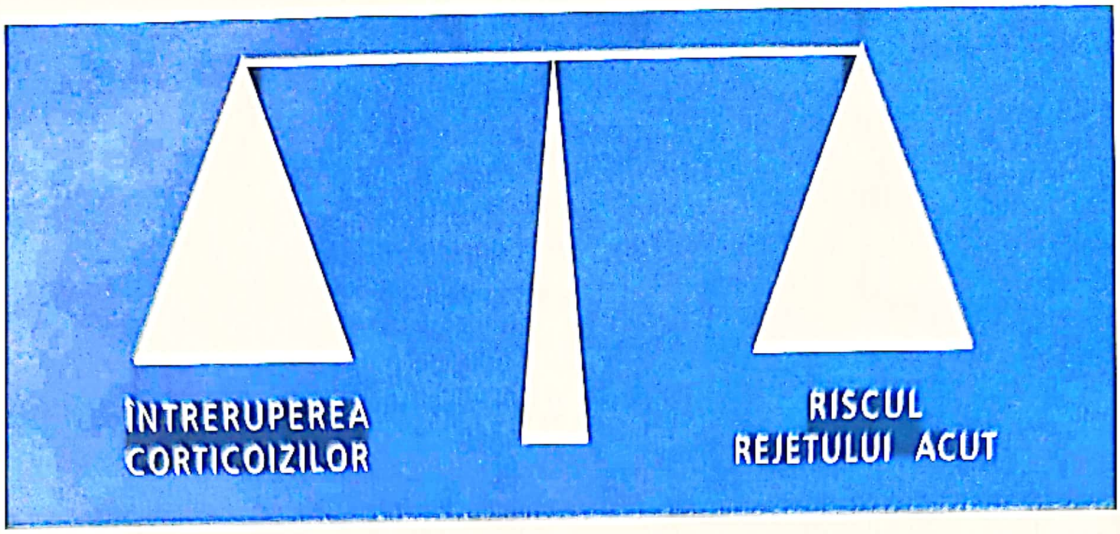
Pentru tratamentul rejetului acut se utilizează **corticosteroizi** în doze mari, administrate intravenos (metilprednisolon i.v., 1 g/zi x 3 zile sau 500 mg/zi x 5 zile). Două treimi din rejeturile acute sunt corticosensibile.



Utilizarea pe scară largă a corticosteroizilor în transplantul renal nu este lipsită, însă, de o serie de efecte adverse, legate mai ales de folosirea lor pe termen lung.

Având în vedere aceste aspecte, s-a ridicat problema imunosupresiei de întreţinere fără corticosteroizi.

Scanned with OKEN Scanner



În luarea acestei decizii trebuie cântărite atent beneficiile întreruperii glucocorticoizilor şi riscul apariţiei reacţiilor de rejet acut. Într-o serie de studii efectuate după 1990, s-au obţinut rezultate controversate.

Hricik, Cleveland Hospital:
- **termen scurt = ↑ rata RA**
- **termen lung = fără efecte pe supravieţuirea pacientului/grefei**

Canadian Multicenter Transplant Study:
- **rezultate bune pe termen scurt**
- **↓ supravieţuirea grefei la 5 ani**

Autor	Nr. pac.	Regim imunosupresiv	Momentul întreruperii	Perioada de urmărire	Rejet acut (%)
Grinyo et al	26	CsA/MMF	17 luni	10 luni	0
Grewel et al	27	FK/MMF	1 lună	7,4±6 luni	17
Kupin et al	19	Neoral/MMF	9 luni	24 luni	5
Budde et al	25	CsA/MMF	10,3±1,2 luni	11±6 luni	0
Vanrenterghem	252	CsA/MMF	3 luni	12 luni	4

Malt et colab., NDT, iulie 2000:
- **întreruperea corticosteroizilor este sigură după primul an de la transplant la pacienţii cu triplă terapie.**

Canadian Multicenter Transplant Study arată o îmbunătăţire a rezultatelor pe termen scurt, dar cu scăderea supravieţuirii grefei la 5 ani; într-un alt studiu, efectuat de Hricik la *Cleveland Hospital* s-a constatat o creştere a ratei de rejet acut pe termen scurt, dar fără impact în ceea ce priveşte supravieţuirea pacientului şi a grefei.

În iulie 2000, Malt şi colab. publică în NDT un studiu care conchide că întreruperea corticosteroizilor după primul an de la transplant este sigură la pacienţii trataţi cu triplă terapie, dacă în acest interval nu au fost înregistrate episoade de rejet acut.

Scanned with OKEN Scanner

Stratificarea riscului

- Risc ↓ de rejet acut, risc ↑ de complicaţii ale corticoterapiei
  - bună compatibilitate HLA
  - caucazieni
  - boală osoasă preexistentă
- Risc ↑ de rejet acut:
  - retransplantarea
  - afro-americani
  - funcţionarea tardivă a grefei

Luând în considerare beneficiile şi riscurile întreruperii corticoterapiei, se pot desprinde două categorii de pacienţi, prezentate mai sus.

CONCLUZII

- Glucocorticoizii deţin un rol esenţial în protocoalele imunosupresive actuale.
- Sunt folosiţi în toate momentele terapeutice ale transplantului renal (inducţie, menţinere, rejet acut).
- Terapia de inducţie şi rejetul acut utilizează metilprednisolon în doze mari administrate i.v., cure scurte, în timp ce întreţinerea este asigurată de doze mici, p.o., de durată.
- În perioada de menţinere, la o categorie atent selecţionată de pacienţi, se poate renunţa la corticoterapie.
- Deşi sunt utilizaţi de peste 40 de ani în terapia imunosupresivă de transplant, glucocorticoizii rămân în continuare o medicaţie actuală.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea reprezintă o sinteză a utilizării corticoterapiei în practica medicală, structurată pe specialităţi medicale.

Volumul nu are un caracter descriptiv, ci mai degrabă unul ilustrativ, cu şansa ca cititorul să acceseze cu uşurinţă datele actuale ale practicii medicale la nivel mondial în acest domeniu.

Prezentarea pe specialităţi medicale a pornit de la interesul practic pe care aceasta îl implică. Utilizarea graficelor-sinteză permite orientări practice ce rezultă din conţinutul graficelor, nu numai din concluzii.

Modul de ilustrare tehnică sugerează elemente generale de orientare şi caracterul concis al unei problematici de mare complexitate care, indiferent de specialitate, include în ea întreaga practică medicală.

Contribuţia liderilor din domeniile medicale din România implicaţi în sistemul de învăţământ şi în elaborarea ghidurilor de practică a condus la realizarea acestui volum util medicului, indiferent de specialitate, acesta putându-se orienta mai uşor pe baza indexului.

Cartea nu este un tratat, nu este nici o monografie, ci este o elaborare particulară a modului de aplicare a corticoterapiei în practica clinică, o sinteză care permite înţelegerea integrativă a aplicării corticoterapiei în practica medicală din orice specialitate.

Scanned with OKEN Scanner